Klinische Studie zur Wirksamkeit von Pankreatintabletten mit und ohne Magensaftresistenz im intraindividuellen Vergleich

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Naturwissenschaften

der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von
Christa Gonnermann
aus Wien

~~1985~~
1984

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536522_0002

Klinische Studie zur Wirksamkeit von Pankreatintabletten mit und ohne Magensaftresistenz im intraindividuellen Vergleich

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Naturwissenschaften

der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von
Christa Gonnermann
aus Wien

1985

Tag der mündlichen Prüfung: 17. Dezember 1984

Dekan: Prof. Dr. K.-A. Kovar

1. Berichterstatter: Prof. Dr. E. Graf

2. Berichterstatter: Prof. Dr. H.P.T. Ammon

Die vorliegende Arbeit wurde im Oktober 1980 unter der Anleitung von Herrn Prof. Dr. E. Graf begonnen und im Juli 1984 abgeschlossen.

Mein besonders herzlicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. E. Graf für die Überlassung des Themas sowie für die wertvollen Anregungen und Diskussionen.

Herrn Prof. Dr. A. Sakr danke ich herzlich für die zahlreichen Anregungen und fruchtbaren Diskussionen.

Herrn Prof. Dr. H. Ditschuneit, Herrn Dr. P. Malfertheiner und den übrigen Ärzten der Abteilung Innere Medizin II des Universitätsklinikums Ulm danke ich sehr für die bereitwillige Unterstützung bei der Durchführung der klinischen Studie.

Frau Eble danke ich für die gewissenhafte technische Assistenz.

Inhaltsverzeichnis Seite

I. **Einleitung und Fragestellung** 1

A **Die Verdauung beim Menschen** 1

B **Die physiologische Rolle des Pankreas bei der Verdauung** 2

C **Exokrine Pankreasinsuffizienz und die Problematik der Substitutionsbehandlung** 5

II. **Literaturübersicht** 9

A **Physiologie und Pathophysiologie der Fettverdauung** 9

a) Zusammensetzung des Nahrungsfettes 9

b) Fettverdauung 10

c) Störungen der Fettverdauung 16

d) Einfluß der intestinalen Bakterienflora auf die Fettverdauung 23

e) Herkunft und Zusammensetzung der Lipide im Stuhl 27

B **Zur Diagnostik der exokrinen Pankreasinsuffizienz** 31

a) Direkte Funktionsprüfungen 31

b) Indirekte Funktionsprüfungen 34

C Zur Therapie der Pankreasinsuffizienz 51
(Substitution)
a) Indikation 51
b) Enzymgehalt im Duodenum 52
c) Schutz vor Magensäure 54
d) Galenische Formulierungen 59
e) Dosierung 60
f) Einnahmemodus 62
g) Zusätze zu Pankreatin 63

D Pankreatinpräparate des Handels 65
a) Einleitung 65
b) Anforderungen an Pankreatinpräparate 66
c) Therapeutische Wirksamkeit 79

E Vorliegende vergleichbare klinische Studien 80
a) Zweck der Studien 80
b) Bilanzstudien 80

III. Material und Methoden 95
A Die Tabletten 95
a) Prüftabletten (Tü) 95
1. Herstellung der Tabletten 95
2. Physikalische Eigenschaften 96

b) Vergleichstabletten (Vgl) 99
1. Herstellung der Tabletten 99

2. Physikalische Eigenschaften 99

c) Lipasebestimmung 100

1. Prinzip 102

2. Definition der FIP-Einheit 102

3. Reagenzien 102

4. Herstellung der Enzymsuspension 104

5. Analyse 105

6. Berechnung 106

d) Stabilitätsstudien 107

e) Ergebnisse 107

f) Diskussion 111

B **Prüfpläne** 115

a) 1. Prüfplan 115

b) Anderung des Prüfplanes 117

c) 2. Prüfplan 126

C **Patientengut mit Diagnosen und Krankheitsbild** 129

a) Krankengeschichten der Patienten des 130

2. Prüfplanes

b) Krankengeschichten der Patienten des 148

1. Prüfplanes

D **Stuhlanalysen** 155

a) Stuhlsammeln und Aufbewahren 155

b) Prinzip des Analysengangs 156

c) Analysenvorschrift 157

1. Reagenzien 157

2. Geräte 158

3. Analysengang zur Stuhllipiduntersuchung 158

4. Herstellung der Pufferlösung 168

5. Faktoreinstellung der 0,1 N-ethanol. Kaliumhydroxidlösung 170

d) Berechnungsweise 171

e) Versuche mit Triolein 174

IV. **Ergebnisse und Diskussion** 175

A **Compliance von Patienten, Pflegepersonal und Ärzten** 175

a) Patientencompliance 175

b) Non-Compliance von Pflegepersonal und Ärzten 179

B **Zusammensetzung der Stuhllipide von Probanden ohne gastroenterologische Erkrankungen ("Normale")** 182

C **Zusammensetzung der Stuhllipide von Patienten mit exokriner PI** 183

D **Ergebnisse** 186

a) Einzelergebnisse der Patienten des 2. Prüfplanes 186

b) Ergebnisse der Patienten des 1. Prüfplanes 215

E Versuch der statistischen Auswertung 220

a) Signifikanz 220

b) Unmöglichkeit der statistischen Auswertung 221

F Ergebnisse und Diskussion 223

a) Stuhllipide der unbehandelten Patienten 223

b) Stuhlgewicht 226

c) Unveresterte Fettsäuren 230

d) Lipidester 233

e) Unverseifbare Anteile 237

f) Gesamtlipide 240

g) Fettresorptionskoeffizient 243

h) Analytik 246

i) Subjektive Parameter 248

k) Sind magensaftresistente Tabletten wirksamer als magenlösliche? 249

l) Schlußfolgerungen 255

V. **Zusammenfassung** 256

VI. **Anlagen** 262

VII. Literaturverzeichnis 276

VIII. Verwendete Abkürzungen 291

IX. Lebenslauf 293

I. Einleitung und Fragestellung

A Die Verdauung beim Menschen

Die meisten Nahrungsstoffe sind in der zugeführten Form für den Körper nicht verwertbar. Daher besteht die Aufgabe des Gastrointestinaltraktes in der Überführung der Nahrung in resorbierbare Bruchstücke, was wir als Verdauung bezeichnen (1,2).

Die Verdauung wird durch ein Zusammenspiel mechanischer und chemischer Vorgänge bewerkstelligt. In Verbindung mit den mechanischen, der Zerkleinerung, dem Transport und der Durchmischung, steht die Sekretion von täglich 10 l Verdauungssäften, welche hauptsächlich Enzyme und Elektrolyte enthalten. Die Enzyme führen zur hydrolytischen Spaltung der Eiweiße, Kohlenhydrate und Fette der Nahrung (1,2).

Der Verdauungsprozeß beginnt in der Mundhöhle durch die kohlenhydratspaltende Amylase Ptyalin im Speichel. Im Magen werden die Eiweißmoleküle der Nahrung durch die Proteasen des sauren Magensaftes gespalten. Außerdem enthält der Magensaft eine säurestabile Lipase, deren physiologische Bedeutung in der Lipolyse von Milchfett bei Kindern liegt, während das Enzym für die normale Fettverdauung kei-

ne Rolle spielt (3).

Nach kurzer oder längerer Verweildauer im Magen (je nach Art der Nahrung bis zu max. 5 Stunden (2), durchschnittlich 45 - 85 Min. (4)), erfolgt die Abgabe des Chymus in kleinen Portionen in den Dünndarm mit seinen drei Abschnitten: Duodenum (Zwölffingerdarm), Jejunum (Leerdarm) und Ileum (Krummdarm). Nach Durchmischung des Nahrungsbreis mit den alkalischen Sekreten Pankreassaft, Galle und Darmsaft finden im Dünndarm die wesentlichen Verdauungsprozesse statt.

Die Produkte der Verdauung von Eiweiß, Kohlenhydraten und Fett werden bevorzugt im Duodenum und Jejunum resorbiert. Das 180 cm lange Ileum dient hingegen als Resorptionsreserve. Die Abbauvorgänge im letzten Abschnitt des Intestinaltraktes, dem Coecum (Blinddarm) und dem Colon (Grimmdarm), erfolgen weitgehend bakteriell. Der verbleibende Darminhalt verwandelt sich allmählich in die Faeces, welche ausgeschieden werden.

B Die physiologische Rolle des Pankreas bei der Verdauung

Das Hauptverdauungsorgan des Organismus, die Bauch-

speicheldrüse (Pankreas), ist ein exkretorisches Organ, in das inselartig auch innersekretorische Zellverbände, die Langerhansschen Inseln, eingestreut sind (2). Diese endokrinen Anteile des Pankreas produzieren die Hormone Insulin und Glukagon. Das exokrine. Pankreas bildet täglich 2 l Sekret (5) oder 20 ml/kg/Tag (6), das folgende physiologische Funktionen erfüllt (5):

a) Die "Azinuszellen" des Pankreas synthetisieren etwa 10 Hydrolasen, die für die Verdauung notwendig sind.

b) Die "Gangzellen" produzieren das bicarbonat-, chlorid- und schleimhaltige, alkalische Sekret (pH 8-8,4), dessen Aufgabe die Neutralisation des Magensaftes ist.

Das Pankreas sezerniert auch ohne Nahrungsaufnahme bis zu 1,1 l Sekret (Basalsekretion). Bei Nahrungsaufnahme wird durch den Nervus vagus reflektorisch eine verstärkte Sekretion eingeleitet, die durch die Freisetzung der gastrointestinalen Hormone Sekretin und Cholezystokinin-Pankreozymin (CCK-PZ) stimuliert und gesteuert wird.

Die wichtigsten Enzyme des Pankreassaftes sind:

a) Die Pankreas-Amylase:

Die in aktiver Form sezernierte 1,4-Alpha-Amylase, deren pH-Optimum bei 6,9 liegt (7), zerlegt den Amyloseanteil der Kohlenhydrate in Hexa-, Tri-, Disaccharide und Glukose. Im Bürstensaum der Enterozyten sind Enzyme lokalisiert, welche den Abbau der übrigen Kohlenhydrate bewirken.

b) Die Pankreas-Lipase:

Die in aktiver Form sezernierte Lipase kann nur emulgierte Triglyceride spalten. Die optimale Wirkung entfaltet sich bei pH 8, in Abhängigkeit von einigen Faktoren: Colipase, konjugierte Gallensäuren, Bicarbonat- und Ca-Ionen.

c) Die Pankreas-Proteasen:

Die meisten proteolytischen Enzyme werden als inaktive Vorstufen (Zymogene) sezerniert und erst im Duodenum durch Enterokinase oder autokatalytisch durch Trypsin aktiviert. Die aktiven Enzyme Trypsin und Chymotrypsin sind

Endopeptidasen, die Peptidbindungen innerhalb der Eiweißmoleküle spalten. Exopeptidasen, Carboxypeptidasen, spalten Aminosäuren am C- oder N-terminalen Ende der Proteine ab. Das pH-Optimum liegt zwischen 7,5 und 8,5.

C Exokrine Pankreasinsuffizienz (PI) und die Problematik der Substitutionsbehandlung

Beim Ausfall eines oder mehrerer Pankreasenzyme treten Verdauungsstörungen auf. Am empfindlichsten ist die Fettverdauung betroffen mit dem Leitsymptom Steatorrhoe (Fettstuhl) (8,9). Klinische Begleitsymptome der exokrinen PI sind: Gewichtsverlust, Völlegefühl, Meteorismus, Resorptionsstörungen von Calcium, Gallensäuren und Vitaminen (10,11). Während die Spaltung der Proteine und Kohlenhydrate - beim Ausfall der Pankreasenzyme - teilweise durch Verdauungsfermente anderer Herkunft (Parotis, Magen, Dünndarm) oder durch Bakterien vorgenommen werden kann, wird die Lipase praktisch ausschließlich vom Pankreas sezerniert (9,12).

Die Reservekapazität des exokrinen Pankreas ist jedoch so groß, daß gestörte Verdauung erst erkennbar wird, wenn die Sekretion von Lipase, Amylase und Trypsin weniger als 10 % der Normalwerte beträgt

(13). So konnten bei Patienten mit 95 %iger Pankreasresektion 80 % Fettresorption und im Duodenum Lipaseaktivität von mehr als 10 % des Normalwertes nachgewiesen werden (14).

Nach Meinung einiger Autoren wird Maldigestion behandlungsbedürftig bei einem Stuhlfettgehalt von 10 - 15 g/Tag und einem Stuhlfeuchtgewicht von über 200 - 300 g/Tag (9,15). Das Ziel der Behandlung ist, die fehlenden Pankreasenzyme zu ersetzen und eine für die Verdauung der Nahrung ausreichende Konzentration im Duodenum und oberen Dünndarm zu erreichen (16). Dieses Ziel wird laut Literatur oft nicht erreicht.

Zur Behandlung der exokrinen PI stehen in der "Roten Liste 1984" 91 Präparate unterschiedlicher Zusammensetzung zur Verfügung, 86 mit Pankreatin (17). Der deklarierte Pankreatingehalt allein bietet keine Wirksamkeitsgarantie. So zeigten nur etwa die Hälfte von 43 untersuchten Pankreatinpräparaten einen Gehalt von mindestens 90 % des deklarierten Wertes. Diese Ergebnisse weisen auf die Probleme bei der Herstellung und Lagerung von Pankreatinpräparaten hin (18).

Die Substitutionsbehandlung der exokrinen PI ist bisher unbefriedigend. Während einerseits die saure Inaktivierung der Enzyme im Magen für das Fehlschlagen

der Therapie mit Pankreasenzymen verantwortlich gemacht wird (6,8,19-29), lösen sich andererseits magensaftresistente Überzüge, welche die Enzyme vor Säure schützen sollen, nicht oder erst weit distal im Verdauungstrakt, wo die Verdauung bereits abgeschlossen ist (28-32). Dünndarmlösliche Pankreatintabletten zeigten nach Entfernen der Überzüge - zerstoßen und in Kapseln abgefüllt - bessere Ergebnisse (25). Die Notwendigkeit der Magensaftresistenz wurde auch durch Tierversuche in Frage gestellt, bei welchen die Pufferung der Magensäure durch die Nahrung erkannt wurde und kein wesentlicher Aktivitätsverlust der im Magen freigesetzten Enzyme nachgewiesen werden konnte (33).

Zusatztherapie mit Antacida und H_2-Rezeptorenblockern (Cimetidin und Metiamid) brachte auch keine eindeutige Verbesserung der Fettverwertung (21,34-39). Mit Pankreatin-Granulat konnte hingegen bei PI-Patienten mit Magenteilresektion die Verdauung verbessert werden (8, 20,21,24). Mit magenlöslichen Gelatinekapseln, die dünndarmlösliche Mikropellets enthalten, konnten vor allem bei Mukoviszidosepatienten gute Therapieerfolge erzielt werden (21,35,40,41). Die unterschiedlichen pH-Verhältnisse (Normo-, Hypo-, An-, Hyperacidität) und die gestörte Magenmotorik können als Ursache dieser unterschiedlichen Therapieergebnisse angenommen werden.

Die vorliegende Arbeit soll zur Klärung der geschilderten Problematik der Substitutionsbehandlung mit Pankreasenzymen beitragen. Ziel der Arbeit ist, im intraindividuellen Vergleich durch klinische Untersuchungen die Frage zu beantworten: Ist eine magensaftresistente, langsam zerfallende Zubereitung wirksamer als eine nicht resistente, schnell zerfallende?

II. Literaturübersicht

A Physiologie und Pathophysiologie der Fettverdauung

a) Zusammensetzung des Nahrungsfettes:

Mit der Nahrung werden täglich ca. 100-150 g Fett aufgenommen. Das aufgenommene Fett wird, auch in größeren Mengen, bis zu 98 % resorbiert (42). Zum Nahrungsfett werden häufig außer den Fetten auch eine große Zahl weiterer, sich fettähnlich verhaltender, nämlich insbesondere wasserunlöslicher und in Chloroform/Methanol-Gemischen löslicher Stoffe gerechnet. Vielfach unterscheidet man demnach die Lipide und die Lipoide (43).

Die ("einfachen") Lipide sind die Fette und Wachse sowie deren Hydrolyseprodukte, also Triglyceride, welche, von Di- und Monoglyceriden (richtig müßte man von Mono-, Di- und Triacylglyceriden sprechen) begleitet, 95 % des Nahrungsfettes ausmachen (12), freie gesättigte und ungesättigte Fettsäuren und höhere Alkohole wie Cetylalkohol.

Die "komplexen" Lipide oder Lipoide bestehen aus chemisch nicht miteinander verwandten Stoffgruppen. Teils geben sie bei der Hydrolyse mehr als

zwei Spaltstücke wie die Phosphoglyceride (Lecithin, Kephalin, Sphingoside), teils gehören sie dem unverseifbaren Teil der Nahrungsfette an. Hauptkomponenten des Unverseifbaren sind die Sterine wie Cholesterin und Phytosterin, Kohlenwasserstoffe wie Squalen, Carotine, Tocopherole und Lipovitamine wie Retinol (12).

b) Fettverdauung:

Wesentliche Voraussetzung für die Verdauung des wasserunlöslichen Fettes ist seine Uberführung in eine feindisperse Form, welche die Hydrolyse und die Resorption möglich macht. Die Fettverdauung läuft in zwei Phasen ab:

1. Intraluminale Digestion
2. Zelluläre Phase (12,44,45).

1. Intraluminale Digestion:

Die wasserunlöslichen Fette werden durch die konjugierten Gallensäuren, welche oberflächenaktiv sind, emulgiert. Die Gallensäuren werden in der Leber synthetisiert, mit Taurin und Glycin konjugiert und in den Zwölffingerdarm sezerniert. Die Lipide verteilen sich dabei zwischen einer öligen und einer wäßrigen, der Mi-

zellphase. Die meisten Di- und Triglyceride sind in der Ölphase, während die Seifen und Fettsäuren in der Wasserphase sind (3,46).

Die Hydrolyse der langkettigen Triglyceride wird durch die Pankreaslipase bewirkt. Die Triglyceride werden zu ca. 40 % zu freien Fettsäuren (FS) und zu ca. 60 % zu Beta-Monoglyceriden (MG) und Diglyceriden gespalten (12). Die Lipase hat ihre größte Affinität zu den Esterbindungen 1 und 3 des Glycerins, während die Beta-Glyceridbindung langsamer abgespalten wird (3,47). Die Monoglyceride transportieren das freiwerdende Glycerin in die Mucosazelle zur Resynthese (3). Die Lipase besitzt eine höhere Affinität zu hoch ungesättigten sowie zu kurz- und mittelkettigen Fettsäuren (47,48).

Die Pankreaslipase ist ein oberflächenaktives Enzym, dessen Wirksamkeit von einigen Faktoren abhängt: Colipase, konjugierten Gallensäuren, Bicarbonat- und Calciumionen (3,16). Colipase ist für die Stabilisierung und optimale Aktivität der Lipase in Gegenwart von Gallensäuren verantwortlich (3,45). Sie fördert die Adsorption der Lipase am Substrat, hat stabilisierenden Effekt auf die adsorbierte Lipase und ga-

rantiert maximale Adsorptionsgeschwindigkeit bei weniger alkalischem pH. Die feste Bindung zwischen Colipase und Lipase verhindert auch die Inaktivierung bei schwach saurem pH (3).

Die niedrigste Konzentration an konjugierten Gallensäuren, bei welcher Mizellbildung stattfinden kann, wird als "kritische Konzentration" bezeichnet (3,44,46,48); Lipase wird von den Gallensäuren aktiviert. Wird hingegen die "kritische Konzentration" der Gallensäuren überschritten, so inaktivieren diese die Lipase. Außerdem hemmen die Gallensäuren die Magensaftsekretion, wodurch der pH des Intestinaltraktes angehoben wird (3).

Aufgrund von Experimenten wird den Calciumionen bei der Lipolyse folgende Rolle zugeschrieben (3): sie beschleunigen die Hydrolyse der Fette, sie aktivieren die Lipase, sie verbessern die Lipasesubstratbindung und sie bilden Calciumseifen an der Emulsionsgrenzfläche, wodurch eine Rekombination der Fettsäuren mit Glycerin verhindert wird.

Die Bicarbonatsekretion des Pankreas, welche durch Sekretin stimuliert wird, sorgt für ein

pH-Milieu von 5,5 - 6,5, welches für optimale Aktivität der Lipase notwendig ist (1). Lipase wird unterhalb von pH 3,5 inaktiviert (3).

Das Hormon Cholezystokinin-Pankreozymin (CCK-PZ), welches aus der Darmmukosa beim Kontakt von Fett und Eiweiß im Duodenum freigesetzt wird, reguliert die Sekretion des enzymhaltigen Pankreassaftes und die Gallensäuresekretion (1,3,45).

Die Spaltprodukte der Fettspaltung bilden mit den Phospholipiden, Cholesterin und konjugierten Gallensäuren wiederum Mizellen. Diese Molekülaggregate haben einen Durchmesser von nur 20 - 100 Å, wodurch ihre Aufnahme in die Darmschleimhaut erleichtert wird (12). Die hydrophilen Molekülteile der Mizellen sind nach außen in das wäßrige Medium des Darmlumens gerichtet, während die hydrophoben Molekülteile im Innern der Mizelle eine eigene lipophile Phase bilden, welche lipophile Substanzen gelöst enthalten kann (12,45,48).

2. Zelluläre Phase:

Die Aufnahme der Fettsäuren (FS) und Monoglyce-

ride (MG) in die Bürstensaummembran ist der erste Absorptionsschritt (45). Dabei müssen die Substrate durch die "unstirred layer" diffundieren. Dies ist die wäßrige Schicht, welche der Mukosaoberfläche direkt anliegt (3,45). Nachdem die Mizellen diese Schicht passiert haben, werden die FS und MG wieder freigesetzt, da die Zellmembran der Darmwand nur für monomolekulare Substrate durchlässig ist (3,45,48). Die freiwerdenden Gallensäuren werden im Ileum wieder rückresorbiert, gelangen über die Pfortader in die Leber und stehen somit für die Mizellbildung wieder zur Verfügung (3,44,45,47, 50). Der Gallensäurepool beträgt nur ca. 2-4 g, während täglich aber 20-30 g im entero-hepatischen Kreislauf zirkulieren. Das bedeutet, daß Gallensäuren täglich ca. 6 x den Kreislauf durchlaufen (46). Der Gallensäureverlust mit Stuhl beträgt täglich ca. 600 mg und wird durch Neubildung ausgeglichen (3,44,45).

Der zweite Resorptionsschritt ist der Übertritt der Moleküle aus der Zellmembran in das Zytosol. Ein fettsäurebindendes Protein soll die langkettigen FS binden und in das endoplasmatische Retikulum transportieren (3,44,45,49).

Hier werden 85 % der Fettsäuren und Monoglyceride nach Aktivierung zu ihrer Coenzym-A-Form zu Triglyceriden resynthetisiert (3,44,45,49, 50), sowie das Cholesterin verestert (44). 15 % der aktivierten Fettsäuren werden mit Glycerinphosphat zu Triglyceriden synthetisiert (49).

Die Fetttröpfchen aus Triglyceriden umgeben sich mit einer Lipoproteinmembran und werden dann als Chylomikronen bezeichnet (3,44,45,48, 49). Sie konzentrieren sich im Golgiapparat, werden durch die laterale Zellmembran geschleust und gelangen auf dem Lymphwege zur Vena cava (44,45,48). Die Gegenwart von Apoprotein B, einem Chylomikronenapoprotein, ist für die Bildung und Sekretion der Chylomikronen unbedingt erforderlich (44).

Die mittelkettigen FS (C_6 bis C_{10}) haben einen anderen, wesentlich einfacheren Resorptionsweg. Sie sind besser wasserlöslich als langkettige und werden von der Pankreaslipase bevorzugt hydrolysiert (3,44,45,48,49), auch ohne Mizellbildung (3,44). Bei Abwesenheit von Gallensaft und/oder Lipase können die MKT auch ungespalten in die Darmmukosa aufgenommen werden (45,48,49)

und durch eine mukosale Lipase in FS und MG gespalten werden (50). Die Spaltprodukte gelangen ohne Resynthese und ohne Chylomikronenbildung über die Pfortader in die Leber (3,12,44,45, 48). Dieser Resorptionsmechanismus ist der Grund für den Einsatz der MKT bei der Behandlung von Malabsorption und Maldigestion aufgrund von Lipasemangel und bei Dünndarmresektion (48).

c) Störungen der Fettverdauung:

Beim gesunden Menschen beträgt die tägliche Fettausscheidung zwischen 4 und 10 g (12,51,52). Selbst große Fettmengen werden gut vertragen. Nach der Gabe einer Diät von 350 g/die wurden im Stuhl nur 10 g Fett ausgeschieden (53). Andere Untersuchungen zeigten, daß von 639 g/die zugeführtem Fett 98 % resorbiert wurden (42).

Eine Ausscheidung von mehr als 10 g Fett/die im Stuhl wird als pathologisch angesehen (45,51) und als Steatorrhoe bezeichnet (45).

Störungen der Fettverdauung treten dann auf, wenn einer oder mehrere Faktoren ganz oder teilweise ausfallen, welche für den Ablauf der Fettverdauung

verantwortlich sind. In folgenden Stufen der Fettverdauung können Störungen auftreten, welche durch unterschiedliche Krankheitsbilder verursacht werden (48):

1. Hydrolyse zu Fettsäuren und Monoglyceriden
2. Mizellbildung
3. Resorption von Fettsäuren und MG
4. Resynthese zu TG und Chylomikronenbildung
5. Transport der Chylomikronen in die Lymphbahn.

Störungen in den Stufen 1 - 3 (Hydrolyse, Mizellbildung, Resorption) werden als Maldigestion bezeichnet. Erkrankungen, welche Störungen in den Stufen 3 - 4 (Resorption, Resynthese und Chylomikronenbildung, Abtransport) zur Folge haben, werden unter dem Begriff "Malabsorption" zusammengefaßt (54,55).

1. Hydrolyse zu Fettsäuren und Monoglyceriden:

Die Hydrolyse der Fette zu Fettsäuren und Monoglyceriden wird durch das Fehlen oder den Mangel an Lipase und Bicarbonat nicht oder nur ungenügend vorgenommen (12,45,48). Diese exkretorische Pankreasinsuffizienz kann die Folge sein von chronischer Pankreatitis, Pankreascarcinom, Mukoviszidose oder Pankreasteil- oder

-totalresektion (10,12,56). Da die Pankreaslipase in saurem Milieu inaktiviert wird, ist die Fettspaltung bei Krankheiten, welche mit einer Säurehypersekretion verbunden sind, ebenfalls gestört (3,48,56), z.B. beim Zollinger-Ellison-Syndrom.

Nach Magenresektionen treten - trotz ausreichender Pankreassekretion - Fettverdauungsstörungen auf (12,45,48,56). Infolge der anatomischen Verhältnisse nach der OP wird die Nahrung sehr schnell aus dem Magen in den Dünndarm entleert, so daß keine ausreichende Vermischung der Verdauungsenzyme mit der Nahrung gewährleistet ist (48). Daneben scheint eine Dysfunktion der hormonellen Steuerung von Pankreassekretion und Gallenblasenkontraktion vorzuliegen (45,48). Die Folge dieser Faktoren ist eine mangelhafte Spaltung der Fette, welche, da sie in dieser Form nicht resorbiert werden können, ausgeschieden werden.

2. Mizellbildung:

Mizellen können nur gebildet werden, wenn die konjugierten Gallensäuren eine kritische Konzentration erreichen (CMC = critical micellar

concentration) (3,12,44,45,46,48). Störungen im Gallensäuremetabolismus führen daher zu Störungen in der Mizellbildung.

Bei Lebererkankungen wie Leberzirrhose ist die Synthese der Gallensäuren verringert, während bei Fisteln und Gallengangsobstruktionen ihre Sekretion gestört ist (3,56). Nach Magenresektionen ist die hormonelle Stimulation der Gallensekretion - wie ja auch der Pankreassekretion - gestört, so daß die Konzentration an konjugierten Gallensäuren im Intestinaltrakt für die Mizellbildung zu gering ist. Hinzu kommt, daß aufgrund der schnellen Magenentleerung die Gallensäuren mit der Nahrung nicht ausreichend in Kontakt kommen und daß die Nahrung den Gallensaft sogar verdünnt (3). Der Gallensaft wird außerdem verdünnt durch das Wasser, welches wegen der Hyperosmolarität der unverdauten Nahrung im Darmlumen ungenügend rückresorbiert wird (3,57).

Nach Ileumresektionen werden durch die Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs konjugierte Gallensäuren im Stuhl vermehrt ausgeschieden. Trotz verstärkter Synthese wird dann die CMC der Gallensäuren für die Mizell-

bildung nicht erreicht (3,45,46,48,56).

Weitere Voraussetzung für die Mizellbildung ist ein pH zwischen 5 und 6 (3). Bei Magensäurehypersekretion, z. B. bei Gastrinom oder bei verringerter Bicarbonatsekretion infolge exokriner Pankreasinsuffizienz wird saures Milieu im Verdauungstrakt erzeugt, welches zur Ausfällung der konjugierten Gallensäuren führt (3,45).

Die Hauptursache für strukturelle Veränderungen an konjugierten Gallensäuren ist übermäßiges Bakterienwachstum "bacterial overgrowth", welches u. a. durch Motilitätsstörungen und durch unverdaute Nahrung im Darmlumen verursacht wird (3,12,45,46,56,58). Die konjugierten Gallensäuren werden durch Mikroorganismen dekonjugiert und dehydroxyliert, wodurch die CMC für die Mizellbildung nicht erreicht wird. Die Gegenwart von Desoxycholsäure korrelierte in einer Untersuchung gut mit den Zahlen an Mikroorganismen im oberen Jejunum und mit dem Auftreten von Steatorrhoe (46). Die freien Gallensäuren verursachen ein Absinken des pH-Wertes und werden sehr schnell durch die Darmwand abtransportiert (3,45). Sie üben außerdem selbst hemmende Wirkung auf die Aufnahme und die Veresterung der

Fettsäuren in der Mukosa aus (58). Als Folge der mangelhaften Mizellbildung werden FS und MG im Stuhl ausgeschieden (3).

Beim Vorhandensein ausreichender Gallensäurekonzentration kann die Mizellbildung aber auch durch die verminderte Lipolyse bei Pankreasinsuffizienz gestört sein (46). Im sauren pH-Bereich infolge von Magensafthypersekretion oder verringerter Bicarbonatsekretion ist die Aufnahme der FS in die Mizellen gestört (3,46).

3. Resorption von Fettsäuren und Monoglyceriden:

Freie Gallensäuren, welche durch die bakterielle Dekonjugation in großer Menge entstehen, hemmen die Aufnahme der Fettspaltprodukte in die Darmschleimhaut (58).

Die Hauptursache für die Resorptionsstörungen sind jedoch Schädigungen der Darmschleimhaut, welche zu unterschiedlichen gastrointestinalen Erkrankungen führen (48,54-56). Als wichtigste sind hier zu nennen: die einheimische Sprue Zöliakie, Whipple Syndrom, Darmtuberkulose, Darmamyloidose, Enteritis und Morbus Crohn, wobei beim letzteren die Schädigung der Darmmuko-

sazellen nur ein Krankheitsfaktor von vielen ist (56). Bei Patienten mit bacterial overgrowth konnten ebenfalls Schädigungen der Darmschleimhaut nachgewiesen werden (3,56).

Ileumresektionen sind - je nach der Länge des verbliebenen Ileums - mit einer leichten bis schweren Steatorrhoe verbunden (3,46,48,56). Da die Mizellbildung wegen der geringen Gallensäusäurekonzentration vermindert ist, gelangen ungespaltene, langkettige TG in den distalen Teil des Duodenums (3). Durch bakterielle Einwirkung werden zum Teil aus den TG Fettsäuren freigesetzt. Diese sowie die durch Lipolyse freigesetzten FS werden nur ungenügend resorbiert, da der größte Teil des Jejunums als Resorptionsoberfläche fehlt (3,56). Die Folge ist eine Ausscheidung dieser Lipide im Stuhl.

4. Resynthese und Chylomikronenbildung:

Nachdem die Fettspaltprodukte, FS und MG, in die Darmschleimhaut aufgenommen sind, sind für die weitere Resorption die Resynthese zu Triglyceriden und die anschließende Chylomikronenbildung notwendig (3,46,48,57). Hoher Gehalt an freien Fettsäuren oder hohe Konzentration an

unkonjugierten Gallensäuren hemmen die Wiederveresterung der FS und MG zu Triglyceriden (3, 46,56,58).

Die Krankheit Alipoproteinämie ist gekennzeichnet durch das Fehlen des Enzyms Apoprotein B in den Mukosazellen. Da ohne dieses Enzym die Bildung der Chylomikronen nicht möglich ist, ist der Abtransport der TG gehemmt, und es kommt zu einer Verfettung der Mukosaschleimhaut (48,56).

5. Transport der Chylomikronen in die Lymphbahn:

Da die Triglyceride in Form von Chylomikronen über den Lymphweg abtransportiert werden, können Stauungen des enteralen Lymphabflusses zu Fettmalabsorption führen, deren Symptom wiederum die Steatorrhoe ist (48,56).

d) Einfluß der intestinalen Bakterienflora auf die Fettverdauung

Beim gesunden Menschen beträgt die Bakterienflora im Intestinaltrakt $>10^5$ Mikroorganismen pro ml und besteht vorwiegend aus grampositiven Bakterien und einigen Coliformen (58). In Tierversuchen wurde nachgewiesen, daß die intestinalen Mikroorganismen

für eine verstärkte Vitaminproduktion verantwortlich sind (59), also für den Organismus durchaus hilfreich sein können. Das normale Bakterienwachstum wird durch folgende Faktoren gehemmt, bzw. kontrolliert:

1. die Salzsäure des Magens
2. die Darmperistaltik
3. die Gegenwart von Gallensaft
4. in geringem Umfang durch Immunglobulinsekretion (58).

Unkonjugierte Gallensäuren, Cholsäure und Desoxycholsäure hemmen das Bakterienwachstum im Darm, während konjugierte Gallensäuren und Gallensaft keinen hemmenden Einfluß auf das Wachstum ausüben (60). Die Fett- und Gallensäurenstoffwechselprodukte, unveresterte Fettsäuren, Oxycholsäuren und Koprosterin reduzieren die Bakterienflora im Darm (61).

Ein abnormes Bakterienwachstum, genannt "bacterial overgrowth", kann durch folgende Bedingungen verursacht werden (3,45,46,62,63): Syndrom der "Blinden Schlinge" (zuführenden Schlinge) nach Magenresektionen; unverdaute Nahrung in der abführenden Schlinge nach Magenresektionen (B-II); Mangel an Magensäure; gastrointestinale Fisteln;

Motilitätsstörungen durch Sklerodermie; Gallensäuremangel; chronische Pankreatitis.

Der Speisebrei, welcher infolge von Maldigestion viel unverdaute Nährstoffe wie Kohlenhydrate und Proteine enthält, begünstigt das Bakterienwachstum (12,56,63). Dadurch kann die Konzentration der Bakterien bis zu 10^{10}/ml ansteigen (58,63). Diese Mikroorganismen unterscheiden sich von der normalen Darmflora durch ihren hohen Anteil an Anaerobiern (58,59), wie Bacteroides, Clostridien, Lactobacillus (56). Andere Autoren konnten bei Crohn-Patienten auch Escherichia coli , Propionibacterium, Enterobacter, Veillonella und Candida albicans im oberen Intestinaltrakt nachweisen (62).

Als Abbauprodukt von Kohlenhydraten und Aminosäuren entstehen flüchtige kurzkettige Fettsäuren (12,51,56,58,63-65). Diese werden als eine Ursache für die voluminösen Stühle bei Maldigestion angesehen, da sie die Wasser- und Elektrolytrückresorption verhindern (65). Andere Autoren sind der Meinung, daß die Mikroorganismen aus den kurzkettigen Fettsäuren wiederum langkettige synthetisieren, welche dann im Stuhl erscheinen (12,66).
Das vorwiegende Auftreten von langkettigen

Fettsäuren im Stuhl bei Steatorrhoe wird erklärt mit der bakteriellen Spaltung der unverdauten Triglyceride (12,67) und der Hydrierung ungesättigter Fettsäuren (12,64,66). Der Hauptunterschied zwischen Nahrungs- und Stuhlfett besteht darin, daß der Stearinsäureanteil im Stuhl etwa 3 x so groß ist wie in der Nahrung, während der Olsäuregehalt des Stuhles nur etwa ein Drittel des Nahrungsfettes ausmacht. Die Ursache ist die bakterielle Hydrierung der Ölsäure (64).

Unresorbiertes Fett kann durch Mikroorganismen zu Hydroxyfettsäuren metabolisiert werden (3,58,63, 66,68-70), so Olsäure zu Hydroxystearinsäure (58, 64) und Linolsäure zu Hydroxylinolsäure (58). Hydroxyfettsäuren und langkettige Fettsäuren hemmen die Rückresorption von Wasser und Elektrolyten im Darm und werden daher für die Entstehung der Steatorrhoe verantwortlich gemacht (3,58,63,66,68-70).

Neuere Studien haben gezeigt, daß Fettsäuren die Enzyme Na-K-ATPase und Mg-ATPase hemmen, welche in der Bürstensaummembran der Enterozyten lokalisiert sind und für die Wasser- und Elektrolytresorption verantwortlich sind. Ungesättigte Fettsäuren, Olsäure und Rizinolsäure, hemmen am stärksten (71).

Die abnorme Bakterienkonzentration im Intestinaltrakt ist ein wesentlicher Faktor für das Auftreten der Steatorrhoe bei unterschiedlichen Krankheitsbildern. Die Behandlung mit Antibiotika führte zur Abnahme oder zum Verschwinden der Steatorrhoe (46,66), zum Verschwinden der unkonjugierten Gallensäuren und zur Zunahme der Mizellbildung (46).

Trotz der vielen aufgezeigten Stoffwechselstörungen, welche durch Bakterientätigkeit auftreten (Störungen in der Resorption von Kohlenhydraten, Eiweiß, Vitaminen und Mineralien wurden hier nicht behandelt), leben die Patienten mit einem kontaminierten Dünndarm in Symbiose mit ihrer Bakterienflora (58).

e) Herkunft und Zusammensetzung der Lipide im Stuhl:

Vom gesunden Menschen werden täglich 4 - 9 g Fett ausgeschieden (12,49,52,53,72), bei fettfreier Diät erschienen 1 - 4 g Fett täglich im Stuhl (66,73). Folgende Quellen werden für die Herkunft des Stuhlfettes genannt: unverdautes Nahrungsfett, abgeschilferte Mukosazellen, Bakteriensynthese, Sekretion der Darmschleimhaut (73-75) und Galle

(51,66,74,75). Experimentell wurde nachgewiesen, daß 40 % des endogenen Fettes bakterieller Herkunft sind (66).

Manche Autoren meinen, daß der Hauptteil des Stuhlfettes endogenen Ursprungs sei, da Zunahme des Nahrungsfettes den Gehalt und die Zusammensetzung des Stuhlfettes nicht geändert haben (74). Andere Untersuchungen zeigen eine gute Korrelation zwischen Nahrungsfett und Stuhlfettgehalt (42,53, 76). Die individuellen Schwankungen in der Stuhlfettausscheidung sind sehr groß, aber die prozentuale Zusammensetzung, das sog. "fäkale Lipidmuster" ist relativ konstant (72). Beim Gesunden fand man folgende Lipidfraktionen: 4,49 g Gesamtlipide/die und zwar:

1,89 g (42,1 %) Sterine
0,42 g (9,4 %) Sterinester
0,40 g (8,9 %) Triglyceride
1,50 g (33,3 %) freie Fettsäuren
0,28 g (6,3 %) Phospholipide (52).

An anderer Stelle wird folgende Zusammensetzung angegeben (73):

1. Unverseifbare Anteile 30 % (Sterine 20 %, höhere Alkohole etc. 10 %)
2. Fettsäuren ca. 60 %
3. Triglyceride (auch Mono- und Diglyceride) 10 - 15 %
4. Cholesterinester <10 %
5. Phospholipide <10 %.

Bei Absorptionsstörungen, welche von Steatorrhoe begleitet sind, besteht der Hauptanteil des Stuhlfettes aus unverdautem Nahrungsfett (51,72,73,75). Manche Autoren meinen, daß auch das endogene Fett aufgrund vermehrter bakterieller Lipidsynthese erhöht sei (49). Die Bakterienflora spielt für die Zusammensetzung des Stuhlfettes bei Steatorrhoe eine große Rolle. So ist nicht, wie erwartet, die Triglyceridfraktion erhöht, sondern die Fraktion der freien Fettsäuren, welche durch bakterielle Hydrolyse im Darm entstehen (12,51,66,67,72,75). Die Spaltung der Triglyceride kann auch soweit distal im Darm erfolgen, daß Resorption der FS nicht mehr möglich ist und sie daher im Stuhl erscheinen (12,67,75).

Langkettige Fettsäuren, hauptsächlich Palmitin- und Stearinsäure (51,77), entstehen außerdem durch Hydrierung ungesättigter Fettsäuren oder

durch Resynthese aus kurzkettigen Fettsäuren (12,51,66). Der hohe Stearinsäureanteil im Stuhlfett bei Normalen und bei Patienten mit Steatorrhoe wurde auch mit ihrer bevorzugten Ausscheidung zu erklären versucht (78).

Es wurden auch Hydroxyfettsäuren im Stuhl nachgewiesen, welche im Nahrungsfett nicht vorkommen, sondern durch bakterielle Hydroxylierung entstehen (66,68,69). Genaue Angaben über die Lipidzusammensetzung im Stuhl bei gastrointestinalen Erkrankungen sind nicht möglich, da diese von der Art der Erkrankung, von individuellen Faktoren der Patienten, von der Zusammensetzung der Diät u. a. abhängig ist (51).

B Zur Diagnostik der exokrinen Pankreasinsuffizienz

Entzündliche Pankreaserkrankungen werden klinisch in die akuten Formen ohne bleibenden Funktionsverlust und die chronischen Formen mit fortschreitender Funktionseinschränkung des exokrinen und später auch des endokrinen Pankreas unterschieden (79). Die Diagnose akute oder chronische Pankreatitis wird heute aufgrund der klinischen Symptomatik, laborchemischer, röntgenologischer und sonographischer Befunde gestellt. Bei der chronischen Pankreatitis kann durch die Funktionsdiagnostik festgestellt werden, ob und in welchem Maße die exokrine und endokrine Pankreasfunktion eingeschränkt ist, während bei der akuten Pankreatitis die Funktionsdiagnostik zur Beurteilung des Schweregrades der Erkrankung dient (80).

Bei den Funktionsprüfungen unterscheidet man direkte Methoden, bei denen nach Stimulation die Pankreasenzyme im Duodenalsaft gemessen werden, und indirekte Methoden, bei denen aufgrund der Messung eines Enzyms oder einer Enzymleistung auf die Pankreasfunktion geschlossen wird (80).

a) Direkte Funktionsprüfungen:

Alle Funktionsprüfungen haben den Nachteil, daß

erst eine fortgeschrittene Zerstörung der Drüse manifest wird (81). Andere Autoren sind der Meinung, daß mit den direkten Methoden bereits eine leichte Einschränkung der Pankreasfunktion festgestellt werden kann (82).

Die Stimulation des Pankreas kann oral oder parenteral vorgenommen werden.

1. Orale Stimulation:

Aus der Duodenalschleimhaut werden durch Einwirkung von oral zugeführten Säuren, Aminosäuren und Testmahlzeiten verschiedener Zusammensetzung Sekretin und Cholezystokinin/Pankreozymin freigesetzt, die das Pankreas zur vermehrten Sekretion anregen. Die orale Stimulation mit einer Testmahlzeit ist zwar einfach, aber sie hat eine Reihe von Nachteilen, welche ihre diagnostische Aussagekraft begrenzt (83). Sie wird daher in Deutschland nicht mehr angewandt (80).

2. Parenterale Stimulation:

Durch i.v. Injektionen oder kontinuierliche Infusion von Sekretin allein (83-85) oder in Ver-

bindung mit Pankreozymin wird das Pankreas stimuliert (79,80,86). Zur Beurteilung der Pankreasfunktion dienen Volumen, Bicarbonatkonzentration und -sekretion nach Sekretin und der Amylase-, Trypsin- und Lipaseoutput nach CCK im Duodenalsaft (80,83,86). Der Sekretin-Pankreozymin-Test (SP) ist derzeit der zuverlässigste Test (79,80,87), da mit diesem Test eine Unterscheidung möglich ist zwischen einer leichten (82,87), einer mittelschweren und einer schweren exokrinen Pankreasinsuffizienz (87). Der SP-Test in Verbindung mit den morphologischen Veränderungen des Pankreas verbessert die Differentialdiagnose des Pankreascarcinoms (79). In jüngster Zeit wird zur i.v.-Stimulation Caerulein (Takus ^{R}) eingesetzt anstelle von Pankreozymin/Cholezystokinin (CCK) als ST-Test (Sekretin-Takus) (79,86,88). Caerulein ist ein Peptid, welches aus der Haut des australischen Frosches Hyla caerulea 1966 isoliert wurde. Da Caerulein auf Gewichtsbasis dosiert wird, fallen bei dieser Substanz die Schwierigkeiten weg, welche mit der biologischen Standardisierung des CCK verbunden sind (86).

Da der SP-Test bzw. ST-Test ein aufwendiges und für den Patienten unangenehmes, invasives Ver-

fahren darstellt (79-82), haben in den letzten Jahren indirekte Funktionsprüfungen zunehmendes Interesse gefunden (80,86). Wegen der hohen Sensitivität des SP-Testes stimmen die Ergebnisse dieser direkten Tests nicht mit den Ergebnissen der indirekten überein (89).

b) Indirekte Funktionsprüfungen:

1. Messung der Enzyme im Serum:

Evokationstest: Man bestimmt die Enzymentgleisung von Lipase und Amylase im Serum nach Stimulation des Pankreas mit Sekretin und Pankreozymin (83), heute obsolet.

Bestimmung der Serumlipase: Erhöhungen der Serumlipase gelten als Indikator für akute Pankreatitis und den akuten Schub einer chronischen Pankreatitis. Die Bestimmung beruht auf folgendem Prinzip: Lipase spaltet die Trioleinemulsion in Mono- und Diglyceride. Die Trübung der Trioleinemulsion, welche turbidimetrisch gemessen wird, sinkt umso mehr, je höher die Lipaseaktivität ist (90).

Bestimmung des Serumtrypsins und der Isoamy-

lase: Neue Labormethoden ermöglichen die Bestimmung von Trypsin und Iso-Amylase im Serum, die bei exokriner Pankreasinsuffizienz erniedrigt sind (80,82). Die radioimmunologische Serumbestimmung des Trypsins, ohne/und nach Stimulation mit Sekretin/Caerulein, wird als guter Screeningtest für Pankreaserkrankungen bewertet (80,82,91,92). Andere Autoren zweifeln an der Treffsicherheit der Bestimmung von Trypsin und Iso-Amylase im Serum (81).

2. Messung der Enzyme im Stuhl:

Die Chymotrypsinbestimmung im Stuhl ist im Prinzip eine kinetische, titrimetrische Enzymbestimmung unter Verwendung spezifischer Substrate (93-95). Die Sensitivität des Testes hängt vom Schweregrad der exokrinen PI ab. Es wurde gute Korrelation gefunden zwischen FCT (= fäkaler Chymotrypsin-Test) und SP-Test bei mäßiger und schwerer PI; und zwischen FCT und Stuhlfettbestimmung, wobei FCT sensibler ist als die Stuhlfettbestimmung (96). Die Kombination des hochsensiblen SP-Testes mit dem spezifischen FCT verbessert die Diagnose der chronischen Pankreatitis (96). Die Anwendung des FCT als Screening-Test wird erleichtert durch

eine kürzlich auf dem Markt erschienene Testkombination (97).

3. Messung einer Enzymleistung

Der Peptid-PABA-Test und der Pankreolauryltest beruhen auf folgendem Prinzip: der Patient erhält - in der Regel zusammen mit einer Testmahlzeit zur Stimulation des Pankreas - eine Substanz, die im Duodenum durch Pankreasenzyme aufgespalten wird, Spaltprodukte werden resorbiert, in der Leber verstoffwechselt und über die Niere ausgeschieden (80,82).

Peptid-PABA-Test: als Substrat für Chymotrypsin wird das Tripeptid NBT-PABA (N-Benzoyl-L-Tyrosyl-p-Aminobenzoesäure) verwendet, aus welchem PABA abgespalten wird (79,80,82). Es besteht gute Korrelation zum SP-Test (97) und zum Lundh-Test (98). Die Sensitivität der Stuhlfettbestimmung und des PABA-Testes bei CP ist ungefähr gleich. Die Spezifität von PABA-Test und Stuhlchymotrypsinbestimmung ist gleich (99). Andere Autoren geben eine Sensitivität des Testes von 86 % an und eine Spezifität von 81,8 % (85).

Pankreolauryltest: der Patient erhält mit einer Testmahlzeit Fluoreszein-Dilaurinsäure, welche durch pankreasspezifische Arylesterasen in Fluoreszein und Laurinsäure gespalten wird (79, 80,82). Die ausgeschiedene Menge Fluoreszein wird photometrisch bestimmt und dient als Maß für die Pankreasfunktion (80). Zum Ausschluß von individuellen Störungen wird der Test nach zwei Tagen wiederholt. Aus der Ausscheidung am Test (T)- und am Kontroll (K)-Tag wird dann der TK-Quotient ermittelt (80). Der PLT wird empfohlen als ein Screening-Test mit sehr hoher Sensitivität und Spezifität (85,100) und ist bei leichter PI der Stuhlchymotrypsinbestimmung überlegen (100).

Die beiden beschriebenen Tests führen zu falschen anormalen Ergebnissen bei Resorptionsstörungen, Leberstoffwechselstörungen und Niereninsuffizienz (80). Bei Malabsorption infolge geschädigter Mukosa wird die abgespaltene PABA im Stuhl ausgeschieden und erscheint nicht im Urin. Nach B-II-Operation ist die Resorption durch die schnelle Magen-Darm-Passage gestört. Bei Lebererkankungen ist die Konjugation in der Leber gestört (98). Bei leichter bis mäßiger PI (80) und sogar bei Patienten nach totaler Pan-

kreatektomie wurden falsch normale Ergebnisse gefunden (85). Es wird vermutet, daß die Hydrolyse beider Substrate durch Bakterien (bacterial overgrowth) erfolgt (85).

Nach Gabe von FDL wurden auch Serumbestimmungen von Na-fluoreszein bei PI-Patienten durchgeführt (101).

Eine weitere Enzymleistung, die lipolytische Aktivität der Lipase, wird nachgewiesen unter Verwendung radioaktiv markierter Triglyceride. ^{14}C-Tripalmitin (102) oder ^{14}C-Triolein (103, 104) wird mit der Nahrung aufgenommen. Ist ausreichend Lipase vorhanden, so kann sehr bald die $^{14}CO_2$-Aktivität in der Atemluft gemessen werden (102-104). Der ^{14}C-Trioleintest ermöglicht eine ausreichende Differenzierung zwischen Patienten mit normaler und erhöhter Stuhlfettausscheidung (104) und ist als Screening-Test gut geeignet (102). Durch Verwendung eines gemischten Triglycerides (^{14}C-Decanoat in C-2-Stellung und Ölsäure in C-1- und C-3-Stellung) soll die Spezifität des Testes erhöht werden (105).

Eines der ältesten Verfahren, die Lipaseleistung zu messen, ist die Stuhlfettbestimmung. Beim Ausfall oder Mangel an Pankreaslipase erscheint unverdautes Fett im Stuhl. Wegen der hohen Reservekapazität des Pankreas ist eine leichte Einschränkung der exokrinen Pankreasfunktion durch die Stuhlfettbestimmung nicht erkennbar. Die Stuhlfettanalyse ist wertvoll, um festzustellen, ob eine Pankreasenzymsubstitution bei Patienten mit exokriner PI erforderlich bzw. erfolgreich ist (79,80,83). Zur diagnostischen Abgrenzung der Maldigestion von der Malabsorption ist die Stuhlfettbestimmung notwendig (54,55). Auf die verschiedenen qualitativen und quantitativen Methoden zur Stuhlfettbestimmung werde ich noch eingehen.

4. Morphologische Methoden:

Durch Einführung der morphologischen Methoden (Sonographie, Computertomographie, ERCP), welche die Funktionsprüfungen ergänzen, wurde die Pankreasdiagnostik verbessert (81). Die Sonographie läßt die Genese und den Schweregrad einer akuten Pankreatitis erkennen und weist Pseudozysten nach (106-108).

Die ERCP stellt eine Belastung für den Patienten dar, Kontraindikationen müssen beachtet werden (108). Schäden am ausführenden Gangsystem werden zu 80 % (109) erfaßt. Vor einer Operation ist eine ERCP unerläßlich, um das Ausmaß der Organzerstörung erfassen zu können (110).

5. Andere indirekte Methoden:

Untersuchungen zeigten, daß das Glykoprotein Laktoferrin bei chronischer Pankreatitis im Pankreassaft bzw. Duodenalsaft vermehrt ausgeschieden wird, während die Enzyme als Ausdruck der gestörten exokrinen Drüsenfunktion vermindert sezerniert werden (111,112). Bei fortgeschrittener PI mit minimaler Restsekretion (>90 % Parenchymzerstörung) ist auch die Laktoferrinkonzentration erniedrigt, vermutlich wegen der Verdünnung durch Galle und Duodenalsekret (112). Die Laktoferrinbestimmung - in Verbindung mit den Funktionstests - kann einen wesentlichen Beitrag zur Diagnosesicherung der CCP und des Pankreascarcinoms leisten (112).

zu 3. Stuhlfettbestimmungen:

3.1. Qualitative Methoden:

Die Inspektion des Stuhles auf unverdautes Fett läßt keine Unterscheidung zu zwischen der Maldigestion oder Malabsorption pankreatischer Genese und anderer Herkunft (83). Das Stuhlgewicht kann erste Hinweise auf eine Steatorrhoe liefern, da bei Tagesstuhlgewichten von über 250 g Malabsorption als wahrscheinlich gilt (86). Eine einfache Methode zur Diagnostik der Steatorrhoe im Trockenstuhl beruht auf dem unterschiedlichen spezifischen Gewicht und den unterschiedlichen lipophilen Eigenschaften von Normalstuhl und Fettstuhl (113).

Die Ergebnisse der mikroskopischen Stuhluntersuchungen mit Sudan III - Essigsäure zeigten eine gute Korrelation zu den Werten der van-de-Kamer-Bestimmung. Die Methode wird daher für das Screening auf Steatorrhoe in der Klinik empfohlen (114,115). Von anderen Autoren wird der diagnostische Wert der Methode für sehr begrenzt gehalten (86).

3.2. Quantitative Stuhlfettbestimmungen:

Exakte Aussagen über den Stuhlfettgehalt können nur anhand quantitativer Bestimmungen gemacht werden (86).

3.2.1. Gravimetrische Methoden:

Die gravimetrischen Bestimmungsmethoden schließen die unverseifbaren Lipide mit ein (86). Die homogenisierten Stuhlproben werden mit einem geeigneten Lösungsmittel direkt (72,75,86,116-120) oder nach dem Ansäuern extrahiert (86,121-126). Das Lösungsmittel wird abgedampft und das zurückbleibende Fett gewogen. Die im Stuhl vorliegenden Seifen können nur durch Extraktion bei saurem pH erfaßt werden.

3.2.2. Kolorimetrische Methoden:

Für die klinische Praxis bieten sich außerdem kolorimetrische Methoden an, wie sie für die Fettbestimmung im Serum verwendet werden (127,128). Trockenstuhl (129) oder Feuchtstuhl (130-132) werden mit einem geeigneten Lösungsmittel sauer extrahiert. Die freigesetzten Fettsäuren werden aufgrund von Farbreaktionen

mit unterschiedlichen Reagenzien kolorimetrisch bestimmt (129-132). Bei dieser Methodik werden die unverseifbaren Anteile nicht erfaßt.

3.2.3. Chromatographische Methoden:

Die chromatographischen Methoden in der Stuhlfettanalyse ermöglichen die Trennung der Gesamtlipide in Lipidfraktionen. Der Gesamtlipidgehalt wird z. B. gravimetrisch bestimmt und die Auftrennung in die Lipidfraktionen erfolgt säulenchromatographisch (120). Andere Autoren trennen die Phospholipide mittels Säulenchromatographie ab und den restlichen Lipidextrakt in die einzelnen Fraktionen dünnschichtchromatographisch (53,72,75). Die Auswertung der DC erfolgt schließlich photodensitometrisch (53, 72,75,133). Die prozentuale Zusammensetzung des "fäkalen Lipidmusters", welche mit dieser Methode ermittelt wurde, ist bei Gesunden relativ konstant (75). Abweichungen von dieser Norm sind für die verschiedenen gastroenterologischen Krankheitsbilder charakteristisch und tragen zur Verbesserung der Diagnostik bei (72, 75,134). Für die Bestimmung der Sterinzusammensetzung im Stuhl haben gaschromatographische Methoden (135,136) - manchmal in Verbindung mit

Dünnschichtchromatographie (137,138) oder Massenspektroskopie (139) - Anwendung gefunden. Diese aufwendigen Methoden sind für die klinische Routine nicht geeignet.

3.2.4. Titrimetrische Methoden:

Die Bestimmung von Fett im Trockenstuhl als Seifen, freie Fettsäuren und Neutralfett hat keine Verbreitung gefunden (140,141).

Die heute noch populärste titrimetrische Methode ist die van-de-Kamer-Methode A (142,143). Sie stellt eine Weiterentwicklung der Methoden von Liebermann (144) und Saxon (145) dar und beruht auf drei Schritten:

a) Die Lipide werden im Feuchtstuhl mit Kalilauge in Ethanol verseift,

b) nach Ansäuern mit Salzsäure wird mit Petrolether extrahiert,

c) nach Abdampfen des Petrolethers und Aufnehmen des Rückstandes in Ethanol werden die Fettsäuren titriert.

Zur besseren Trennung von saurer Alkoholphase und Petroletherphase durch Emulsionsvermeidung erfolgt Zusatz von Amylalkohol und NaCl im ersten Schritt (142).

Bei dieser Methode A (142) werden die Fettsäuren titriert, die durch Hydrolyse von Mono-, Di- und Triglyceriden, sowie Cholesterinestern, Phospholipiden und Seifen freigesetzt werden (86).

Bei der Methode B werden die freien Fettsäuren und Seifen und die Ester getrennt bestimmt (142). Diese Methode hat keine Verbreitung gefunden. Die van-de-Kamer-Methode wurde kritisiert, da mittelkettige Fettsäuren nicht quantitativ erfaßt werden (146-148). Van de Kamer selbst stellte fest, daß die Fettsäuren mit 6 bis 10 C-Atomen mit Petrolether nicht quantitativ extrahiert werden wegen ihrer besseren Wasserlöslichkeit (149). Bei einer Untersuchung wurde festgestellt, daß MKT zwar nicht quantitativ, aber in einem konstanten Verhältnis extrahiert werden und daß der Fehler bei der Berechnung mit dem durchschnittlichen Molekulargewicht der LK-Fettsäuren gerade aufgehoben wird (147).

Um den beschriebenen Fehler zu vermeiden, wurden verschiedene Modifikationen vorgeschlagen (122-125,148,150-153). Die Wassermenge bei der Verseifung wird reduziert (148,150,152) ebenso der Alkoholgehalt (148,150,152,153). Manche dampfen den Petroletherextrakt zur Trockne ein, ohne zu berücksichtigen, daß die MKFS sich verflüchtigen können (122,150,152). Die Extraktionsmittel wurden häufig variiert (122,123, 125,148,151-154). Toluol, welches außer den MKFS auch Hydroxyfettsäuren erfassen soll, ist ungeeignet als Extraktionsmittel, da es auch andere Substanzen als Fette löst (86,122,151, 154). Interaktion zwischen Fettverseifungsprodukten und Stuhlpartikeln wird als Ursache für die geringe recovery der MKFS angesehen (148). Eine modifizierte Methode erlaubt die Berechnung des mittleren Molekulargewichtes der titrierten Fettsäuren (152).

Bei der titrimetrischen Methode werden die unverseifbaren Lipide nicht erfaßt. Es werden die freien Fettsäuren bestimmt, die im Stuhl vorhanden sind, und die aus den Seifen und Estern freigesetzt wurden (86). Manche Autoren bestimmen den unverseifbaren Anteil gravimetrisch (118,119,152).

Umrechnungsfaktoren:

Bei den titrimetrischen Bestimmungsmethoden wird das Gewicht der titrierten Fettsäuren mittels eines Umrechnungsfaktors bestimmt.

Bereits Liebermann (144) verwendet 0,1 N-ethanolische KOH und alkoholische Phenolphthaleinlösung als Indikator. Er setzt ebenso wie Saxon (145) und Holt (140) das Molekulargewicht der Stearinsäure, 284, zur Berechnung ein.

Die van-de-Kamer-Methode (142), welche bis heute populär ist, verwendet folgende Formeln:

a) Bestimmung der Fettsäuren (Methode A):

$$X = \frac{A \cdot 284 \cdot 1{,}04 \cdot 2 \cdot 100}{10\,000 \cdot Q} = 5{,}907 - \frac{A}{Q}$$

= g Fettsäuren/100 g Stuhl

A = ml 0,1 N-isobutanolische Kalilauge

Q = Stuhleinwaage in Gramm

284 = mittleres Molekulargewicht der Fettsäuren (berechnet als Stearinsäure)

1,04 = Faktor, der berücksichtigt werden muß, da die Petroletherschicht beim Ausschütteln mit alkoholischer Salzsäure um 1 % an Volumen zunimmt, und weil 3 % der freien Fettsäuren in der alkolholischen sauren Phase gelöst bleiben.

2 = Multiplikator für das zur Titration entnommene Aliquot

b) Bestimmung des Neutralfetts (Methode B):

$$X = \frac{(B - C) \cdot 297 \cdot 1{,}01 \cdot 2 \cdot 100}{10\,000 \cdot Q}$$

$$= 5{,}999 \frac{(B - C)}{Q}$$

= g Neutralfett/100 g Stuhl

B = ml 0,1 N - Salzsäure, die bei der Blindtitration von 10 ml 0,1 N - isobutanolischer Kalilauge verbraucht wurden.

C = ml 0,1 N - Salzsäure, die bei der Rücktitration der nicht neutralisierten Kalilauge verbraucht wurden.

297 = mittleres Äquivalentgewicht von Neutralfett (dies ist 1/3 des MG von Tristearin 891,53 : 3 = 297,17).

1,01 = Faktor, der berücksichtigt werden muß, da die Petroletherschicht um 1 % an Volumen zunimmt (siehe oben). Bei der Fettbestimmung fällt die Korrektur 0,03 weg.

Der relative Fehler wird mit 2 % angegeben (142). Die Umrechnungsfaktoren für Fettsäuren und Neutralfett wurden von Goiffon (155) übernommen.

Bei einer Abwandlung seiner Originalmethode zur Bestimmung von gesättigten und ungesättigten Fettsäuren im Stuhl gibt van de Kamer 282 als mittleres Molekulargewicht der ungesättigten Fettsäuren und 270 als mittlere MG der gesamten Fettsäuren an (149). In einer späteren Arbeit wird von ihm 265 als Umrechnungsfaktor angegeben (143), der von einigen Autoren übernommen wird (72,126). Als Grund gibt er an, Palmi-

tinsäure (tatsächliches MG = 256,49) sei die Hauptkomponente des Stuhlfettes bei normaler Fettausscheidung und bei Steatorrhoe (143).

Andere Autoren setzen als mittleres Molekulargewicht der im Stuhl vorhandenen Fettsäuren 277 an (141,156). Die Umrechnung in einer jüngeren amerikanischen Arbeit erfolgt mit 1/3 Molekulargewicht von Triolein (= 295), da Triolein die Hauptkomponente der Durchschnittsdiät in den USA sei (153).

Ein Nachteil der van-de-Kamer-Methode ist die Berechnung. Daran ändert sich auch nichts, wenn der titrierte Gehalt an Fettsäuren in Milliäquivalenten Fettsäuren angegeben wird (123, 152,153). Da die Zusammensetzung der Faeceslipide naturgemäß schwankt, kann diese Berechnung nicht zu einem korrekten Wert führen (75). Untersuchungen mit Fettsäuren von unterschiedlichem MG zeigten aber, daß sich der Fehler aufhebt und die Methode für die Praxis durchaus anwendbar ist (147).

C Zur Therapie der Pankreasinsuffizienz (Substitution)

Die Behandlung der exkretorischen Pankreasinsuffizienz ist im wesentlichen eine Substitutionstherapie (8,15,23,157). Wegen der hohen Reservekapazität des Pankreas wird Substitutionstherapie erst notwendig, wenn die Pankreassekretion weniger als 10 % des Normalwertes beträgt (13,21,157).

a) Indikation:

Die Indikation zur Substitutionstherapie ist nicht exakt genug abgesteckt (8). Dölle gibt folgende Indikationen zur Sustitutionstherapie an (15):

1. Zustand nach Pankreasteilresektion oder Pankreatektomie.

2. Fortgeschrittene Zerstörung des Pankreas durch chronische Pankreatitis.

3. Zustand nach Magenresektion (insbesondere bei Verlust der Pylorusfunktion) infolge beschleunigter Passage der Ingesta, die zu relativer Pankreasinsuffizienz führt.

4. Durchfall und Meteorismus bei exkretorischer Pankreasinsuffizienz, auch bei fehlender oder geringfügiger (unter 15 g Fettausscheidung/Tag) Steatorrhoe. Indikation und Dosierung sind individuell auszutesten und orientieren sich an den Symptomen Durchfall und Meteorismus.

5. Überstandene akute Pankreatitis: Gabe von Pankreasfermenten für etwa 6 Wochen.

Als absolute und relative Auswahlkriterien zur Indikation gilt eine Vielzahl klinischer Symptome wie Gewichtsabnahme, erhöhtes Stuhlgewicht, Völlegefühl, die durch Enzymgabe beseitigt werden (157).

b) Enzymgehalt im Duodenum:

Das Ziel der Behandlung ist, die fehlenden Pankreasenzyme zu ersetzen und eine ausreichende Konzentration im Duodenum und Dünndarm zu erreichen, um Maldigestion zu verhindern oder zu verbessern (16). Dieses Ziel wird laut Literatur oft nicht erreicht. Nach der oralen Gabe eines Pankreatinpräparates konnten im Duodenalinhalt nur 8 % der verabreichten Lipase und 22 % des verabreichten Trypsins wiedergefunden werden (19). Nach Verab-

reichung von 4 verschiedenen galenischen Zubereitungen zeigten die Tablettenpräparate keinen Enzymanstieg im Duodenum, während 2 Granulate 2 Stunden postprandial einen meßbaren Anstieg der Enzyme erzeugten (24). Folgende Gründe werden für die höhere Lipasekonzentrationen nach Granulatgabe angegeben:

Größere Enzymmengen erreichen das Duodenum, zumal die Enzyme im Granulat tanningebunden bzw. durch einen dünndarmlöslichen Überzug vor Säure geschützt sind. Bei PI- und B-II-operierten Patienten führte die Einnahme von dünndarmlöslich überzogenem Granulat zu einem dosisabhängigen Anstieg der Lipasekonzentration im Duodenum, bei B-II-Patienten höher als bei PI-Patienten (158). Ein Grund für den niedrigen Enzymgehalt im Duodenum ist die Inaktivierung der Enzyme durch den sauren Magen- und Duodenal-pH (19) und die Pepsinwirkung (16,19). Infolge der verminderten Natriumbicarbonatsekretion ist der Magen-pH 40 Minuten postprandial < pH 4 und der distale Duodenal-pH bleibt innerhalb von 100 Minuten postprandial < pH 4 (19), niedriger als bei Gesunden (19,26). Untersuchungen zeigten, daß Patienten mit Duodenalulcera und mit Pankreaserkrankungen relativ mehr Säure als Bicarbonat produzieren (159). Andererseits wird von

Achlorhydrie und Hypochlorhydrie bei Patienten mit Pankreasinsuffizienz alkoholischer Genese berichtet (16,26,160,161).

c) Schutz vor Magensäure:

Es wurde auf verschiedene Weise versucht, die oral zugeführten Enzyme vor der Inaktivierung durch die Magensäure zu schützen:

1. Antacida:

Die Gabe von Antacida in Verbindung mit Pankreatin erscheint angebracht, da Antacida nicht nur die Magensäure puffern (162), sondern auch dadurch Pepsin inaktivieren (16). Nach Gabe von Na-bicarbonat mit Pankreatin konnte eine Verringerung (36,163-165) bzw. Normalisierung (20) der Stuhlfettausscheidung festgestellt werden. Der Enzymgehalt im Duodenum stieg zwei Stunden postprandial an (37). Andere Untersuchungen zeigten keine Erhöhung des gastralen und duodenalen pH-Werts (34). Die duodenale Enzymkonzentration wurde hingegen erniedrigt durch Zunahme des gastralen Sekretvolumens nach Antacidagabe (= Verdünnungseffekt) (34,36,166). Die Anwendung von Bicarbonat führt zu systemischen Ne-

benwirkungen (15,167) und zeigte in anderen Studien keine bessere Wirkung als Pankreatin allein (21,34), während Mg-Al-Hydroxid und Calciumcarbonat sogar die Steatorrhoe verstärkten (36). Folgender Mechanismus, der im Tiermodell untersucht wurde, wird angenommen (168): die Ca- und Mg-haltigen Antacida neutralisieren die Magensäure und werden z. T. in lösliche Chloride überführt. Die Lipase wird dadurch vor Inaktivierung geschützt und hydrolysiert die Triglyceride. Durch Bildung von Ca- bzw. Mg-Seifen wird die Resorption der Fettsäuren behindert und die Steatorrhoe verstärkt (38,39,168). Das Ausfällen von glycinkonjugierten Gallensäuren durch Ca führt ebenfalls zu vermehrter Fettsäureausscheidung (35,168). Auch der Zeitpunkt der Einnahme des Antacidums hat Einfluß auf die therapeutische Wirkung (36). Bei Mukoviszidosekindern konnte die Fettausscheidung durch zusätzliche Gabe eines Antacidums zur Pankreatintherapie mit einem e-c-Kapselpräparat normalisiert werden (35).

2. H_2 -Rezeptorantagonisten:

Die Anwendung eines H_2-Rezeptorantagonisten wie Cimetidin sollte durch Hemmung der Magensäure-

sekretion die Enzyme vor Inaktivierung schützen (16,34,162,166). Tatsächlich konnte durch Cimetidin der Enzymgehalt im Duodenalinhalt erhöht werden (21,34,37,162,166) und die Stuhlfettausscheidung reduziert werden (21,35,165,169). Bei niedriger Gabe von Lipase hat Cimetidin jedoch wenig Einfluß auf die Steatorrhoe (36,37). Bei Pankreasinsuffizienz, vor allem bei Mukoviszidose, die von Magensäurehypersekretion begleitet wird, fand man Malabsorption von Gallensäuren, welche zu verminderter Mizellbildung führt (179). Durch Adjuvanttherapie mit Cimetidin konnte die Malabsorption korrigiert werden: durch Anhebung des intragastralen pH-Wertes wird das saure Ausfällen der Gallensäuren verhindert (21,170). Andere Autoren konnten den Wert der Adjuvantgabe von Cimetidin bei der Pankreatinbehandlung von CF-Kindern (Mukoviszidose) nicht bestätigen. In einer Langzeitstudie wurde die Verringerung der Magensäuresekretion durch Cimetidin bestätigt, hatte aber keine Reduktion der Steatorrhoe und Kreatorrhoe zur Folge (171).

3. Magensaftresistente Pankreatinzubereitungen:

Magensaftresistene Überzüge sollen die Enzyme

vor dem sauren Magensaft schützen, müssen aber die Enzyme rechtzeitig und in aktiver Form freigeben (30,31). Häufig lösen sich die Dragees oder Kapseln so spät auf, daß die Enzyme erst in den distalen Darmabschnitten freigesetzt werden, wo die Verdauungsvorgänge bereits abgeschlossen sind (22,23,25,26,30,31) oder wo das Ausmaß der Resorption nur noch gering ist. Als weiterer Grund für die geringe Wirksamkeit vieler dünndarmlöslicher Zubereitungen wird angenommen, daß die Kapseln zu lange im Magen liegen bleiben und erst ins Duodenum gelangen, wenn der Chymus bereits passiert hat (172,173).

Mit dünndarmlöslichem Granulat konnte man einen dosisabhängigen Anstieg der Lipasekonzentration im Duodenum herbeiführen (24,158). Gründe sind wohl die gute Vermischung des Granulates mit dem Speisebrei im Magen und die kontinuierliche Entleerung ins Intestinum (24).

Von manchen Autoren wird die Notwendigkeit magensaftresistener Pankreatinzubereitungen angezweifelt (25,33). PI-Patienten weisen häufig Achlorhydrie oder Hypochlorhydrie auf, so daß eine Zerstörung der Enzyme nicht erwartet werden muß (25,26,160,161,174,175). Andererseits

zeigten Tierversuche, daß die Magensäure durch die Nahrung selbst gepuffert wird und die im Magen freigesetzten Enzyme ohne bedeutenden Aktivitätsverlust die gastrale Verdauung einleiten (33).

Gelatinekapseln, die dünndarmlösliche Mikropellets enthalten, zeigen bei Mukoviszidosepatienten eine stärkere Stuhlfettreduktion als herkömmliche Pankreatintabletten (21,35,40,41). Bei zwei PI-Patienten mit normaler Magensäuresekretion konnte die Steatorrhoe beseitigt werden (34). Die Wirksamkeit der dünndarmlöslichen Mikropellets ist nur unter bestimmten pH-Bedingungen gewährleistet: wenn der Inhalt des Magens und Duodenums postprandial sauer ist, z.B. bei Mukoviszidose, gelangen die Mikropellets unzerstört ins untere Duodenum und setzen bei alkalischem pH die Enzyme frei (21,34,39).

Bei Patienten mit Hypochlorhydrie ist der intragastrale und intraduodenale pH über 6, so daß sich die Mikropellets auflösen. Die freigesetzten Enzyme werden nicht inaktiviert. Wenn der intragastrale pH-Wert rasch auf 6 ansteigt und dann schnell unter 4 absinkt (bei Patienten mit normaler Magensäuresekretion), werden die

Enzyme freigesetzt und inaktiviert (21,39). Andere Autoren fanden die gleiche Stuhlfettreduktion bei dünndarmlöslichen Mikropellets und herkömmlichen Pankreatinpräparaten (173). Als Gründe hierfür werden angegeben: Die Mikropellets, die über 1 mm groß sind, werden im Magen so lange zurückgehalten, bis sie in kleinere Partikel zerbrochen sind, die den Magen verspätet verlassen (172,173,176). Außerdem ist das Duodenum bei PI-Patienten relativ sauer, so daß die Freisetzung der Enzyme ungenügend ist (40,173,176).

Auch andere Formulierungen magensaftresistenter Pankreatinzubereitungen wurden beschrieben (177,178), welche die Enzyme am Ort der Verdauung freisetzen sollen.

d) Galenische Formulierungen:

Aus dem oben Gesagten geht bereits hervor, welche Bedeutung die galenische Zubereitung für die Wirksamkeit der Pankreasenzyme hat. Bei Patienten mit Anacidität und beschleunigter Magen-Darm-Passage, z. B. nach B-II-Operation, konnte die Fettresorption durch Gabe von Granulat oder Pulver erheblich verbessert werden (8,15,20,158,163). Auch bei Pa-

tienten mit Pankreasteilresektion mit Entfernung des säurebildenden Magenanteiles war die Granulatform am wirksamsten (179). Das Granulat vermischt sich bereits im Magen gut mit der Nahrung, während Tabletten - wegen der schnellen Magen-Darm-Passage - sich zu spät auflösen, um wirksam werden zu können (20,24,176,179). Die Einnahme von Mikropellets ohne Gelatinehülle verbesserte bei Magenresezierten die Fettresorption (176).

Bei Patienten mit Normoacidität und Hyperacidität ist die Therapie mit Tabletten oder Dragees - ohne oder mit Antacida oder Cimetidin - angezeigt (20,162).

e) Dosierung

Um Malabsorption zu beseitigen, muß eine Enzymkonzentration im Duodenum erreicht werden, die 10 % der Enzymmenge beträgt, die nach Pankreasstimulation im Normalfall ausgeschüttet wird (21,39). Die theoretisch errechneten Enzymmengen - bis zu 100 Dragees pro Tag (180) - sind aber in der Praxis nicht erforderlich (20,167). Nach den klinischen Erfahrungen verschiedener Autoren wird eine befriedigende Substitution bei PI-Patienten durch 6 bis 10 g Pankreatin pro Tag erreicht (167,182,

184), entsprechend 200 000 bis 400 000 FIP-Einheiten Lipase (15,39). Die früher notwendige Dosierung von 30 bis 40 Tabletten oder Dragees pro Tag konnte auch durch höheren Enzymgehalt reduziert werden (21,39,167). Völlige Normalisierung der Nahrungsausnutzung gelingt trotz hoher Enzymzufuhr nicht (163,167,183,184). Es verbleibt eine Reststeatorrhoe.

Vergleichsuntersuchungen zeigten, daß eine Therapie mit Mikropellets zu Reduzierung der täglichen Tablettenzahl führte, bei gleicher (35,176) oder besserer (40,41,173) Wirksamkeit. Dadurch konnte die Compliance der Patienten verbessert werden (8, 35,41,176). Die Einnahme einer geringeren Tablettenzahl hat auch den Vorteil, daß die Gefahr eines Harnsäureüberschusses vermieden wird (35); der hohe Puringehalt des Pankreatins kann nämlich zu pathologischer Harnsäurebildung führen (35,185,186).

Einige Autoren sind der Meinung, daß die Dosierung individuell ausgetestet werden muß (15,39,186): man beginnt mit einer empfohlenen Dosierung. Tritt keine Besserung der Symptome ein, so müssen die Dosis erhöht, Adjuvanttherapie eingesetzt oder Diätmaßnahmen ergriffen werden (39,172). Bei schwerer Pankreasinsuffizienz (8,15,33,183) und

bei Mukoviszidosepatienten (183) wird die richtige Dosierung am besten unter stationären Bedingungen eingestellt.

f) Einnahmemodus:

Es ist viel über den Einfluß des Einnahmemodus' auf die Wirksamkeit von Pankreatinpräparaten diskutiert worden (21,157). Pankreatinpräparate sollen mit dem Essen oder vor dem Essen eingenommen werden (15). Wegen des unangenehmen Geschmacks sollte Pankreatin nicht nüchtern eingenommen werden (8). Die Tagesdosis der Tabletten soll gleichmäßig über den Tag verteilt werden (167). DiMagno fand keinen signifikanten Unterschied in der Wirksamkeit zwischen der stündlichen Einnahme und der Gabe zu den Mahlzeiten (19). Bei anderen Untersuchungen konnte durch die stündliche Gabe eines dünndarmlöslichen Präparates die Steatorrhoe gebessert werden bei Patienten, bei denen der Magen-pH-Wert bis 1 Stunde postprandial >4 war (21). Es wird vermutet, daß bei stündlicher Tabletteneinnahme eine größere Enzymmenge an die Enterozyten gebunden wird (157).

g) Zusätze zu Pankreatin:

Viele Pankreatinpräparate enthalten Zusätze, von denen man sich eine Optimierung der Enzymwirkung verspricht. Pepsinzusätze sind wenig sinnvoll, weil Pankreatin und Pepsin sich gegenseitig inaktivieren (23). Gallensäuren hingegen fördern die Fettverdauung aufgrund ihrer lipaseaktivierenden und emulgierenden Eigenschaften (3,8). Jüngste Untersuchungen zeigten, daß die Lipase durch Gallensalze unterschiedlich und konzentrationsabhängig aktiviert wird (187). Eine Hemmung der Fettspaltung tritt ein, wenn die kritische Mizellkonzentration überschritten wird (3,187). Die Folge ist eine Zunahme der Steatorrhoe durch zuviel Gallensäurezusätze (15,23). Mit Gallensalzen hergestellte Tabletten zeigten weiterhin verzögerte Zerfallszeit, wodurch die Enzymfreigabe behindert werden kann (187). An der Fettverdauung sind nur die konjugierten Gallensäuren beteiligt, während die unkonjugierten, die in der häufig als Zusatz verwendeten Ochsengalle enthalten sind, die Darmmukosa schädigen (8). Enzympräparate mit Gallezusätzen seien daher zu meiden (15).

Völlige Normalisierung der Fettverdauung bei PI-Patienten durch Fermentgabe ist selten möglich

(8,163). Dies wird auch durch die Tatsache deutlich, daß nur 0 bis 2 % des Normalwertes an Enzymen notwendig sind, um die Steatorrhoe von 80 auf 25 g zu reduzieren, während eine wesentlich größere Enzymmenge notwendig ist, um eine Beseitigung der Steatorrhoe zu erreichen (13,172). Die unterschiedliche Patientenpopulation (Mukoviszidose, idiopathische Pankreatitis, Alkohol-Pankreatitis, Pankreascarcinom, B-II-Patienten, etc.) mit unterschiedlichen pH-Verhältnissen machten die Therapie sehr schwierig (21). Bei der Auswahl der Therapie muß der Krankheitsverlauf einbezogen (157), und alle vorhandenen Variablen müssen individuell berücksichtigt werden wie Dosierung, Einnahmemodus, Zusammensetzung der Diät, Störungen der Darmmotilität, Galenik (172). In schwierigen Fällen, in welchen die Steatorrhoe und die Symptome nicht gebessert werden können, sind intraluminäle Studien nötig, um die richtige Therapie festsetzen zu können (21).

D Pankreatinpräparate des Handels

a) Einleitung:

Die exokrine Pankreasinsuffizienz wird mit pankreatinhaltigen Fertigarzneimitteln behandelt. In der "Roten Liste 1984" sind 86 Präparate mit Pankreatin aufgeführt (17). Davon sind nur vier reine Pankreatinpräparate, während die übrigen Kombinationspräparate sind, die häufig Schweine- oder Ochsengalle bzw. Gallensäure enthalten (18). Eine Reihe von Präparaten enthält neben Pankreasenzymen Verdauungsenzyme pflanzlicher Herkunft (18,188), wie Papain, Bromelin (189) sowie Enzyme mikrobieller Herkunft aus Aspergillus- und Rhizopusarten (190). Weitere Arzneistoffe, die häufig mit Pankreasenzymen kombiniert werden, sind Pepsin mit oder ohne Säurezusatz sowie Dimethylpolysiloxan gegen Meteorismus (18). In vitro-Bestimmungen der Handelspräparate zeigen große Unterschiede im Enzymgehalt (6,24,30,180,191-193). Aktivitätsunterschiede wurden auch zwischen unterschiedlichen Chargen eines Präparates festgestellt (24,193, 194).

b) Anforderung an Pankreatinpräparate:

Die Hauptorte der Resorption der Spaltprodukte der Fett-, Eiweiß- und Kohlenhydratverdauung sind das Duodenum und das obere Jejunum (30). Innerhalb von 1,5 - 2 Stunden ist die Resorption normalerweise abgeschlossen (195). Die Enzyme müssen nach verbreiteter Lehrmeinung vor Säure geschützt den Magen passieren, aber frühzeitig für die Verdauung im Duodenum zur Verfügung stehen (30). Die oral zugeführten Enzyme werden häufig aber zu spät und in ungenügender Menge am Ort der Verdauung freigesetzt (28,167,195-197).

1. Deklaration und Wertbestimmung:

Die erste und sehr wichtige Information für den Arzt und Apotheker über ein Pankreatinpräparat ist die Menge und Art des verwendeten Pankreatins (195,198). Man findet Angaben in mg-Enzymkonzentration (180) und Einheiten der Enzymaktivitäten der unterschiedlichsten Definitionen (WE, IE, NF-E, FIP-E) sowie mg-Angaben Pankreatin ohne Enzymgehalt (15,18,29,195,198-200) pro Arzneiform. Eine ausschließliche Deklaration des Pankreatingehaltes in mg gibt keinerlei Auskunft über die Aktivität der Enzyme (18). Da

eine unmittelbare quantitative Bestimmung des Enzym-"Gehaltes" in vitro nicht möglich ist, wird die Enzymaktivität nach Reaktion mit bestimmten Substraten gemessen (18,29).

Das Verfahren nach Willstätter (WE = Willstätter-Einheit) hat den Nachteil, daß nicht die Anfangsgeschwindigkeit der Substratspaltung gemessen wird, sondern es ist eine reine Endwertmethode (195,200,201). Hierbei bleibt die Tatsache unberücksichtigt, daß die Fermentkonzentration unter Umständen nur am Anfang den Kurvenverlauf der Substratspaltung in linearer Proportionalität bestimmt (195). Die Spaltungsgeschwindigkeit darf sich während der gesamten Versuchsdauer nicht verändern (195). Pilz-, Bakterien- und Pflanzenfermente, die in Kombinationspräparaten enthalten sind, werden unterschiedlich erfaßt (200). Die Verfahren wurden oft modifiziert, so daß es vorkam, daß bei Kontrolluntersuchungen nicht die deklarierten WE gefunden wurden (201).

Weit verbreitet - vor allem in der angelsächsischen Literatur - ist die Aktivitätsangabe in IE (= Internationale Einheit). Da IE keine verbindliche Definition darstellt (195), wird bei

diesen Prüfverfahren eine große Zahl unterschiedlicher synthetischer Substrate verwendet (25,167,192,193,202,203). Die Ergebnisse dieser Bestimmungen erlauben keine Aussage über die Wirkung an natürlichen Substraten (190,195, 201). Daneben existiert eine große Zahl von Untersuchungsmethoden, die auch natürliche, nicht standardisierte Substrate einsetzen (25, 28,193,197,199,204). Eine Umrechnung der verschiedenen Einheiten ist nicht möglich, da jeder Prüfer eine andere Methodik und ein anderes Substrat anwendet (15,20).

Eine Arbeitsgruppe verwendete z. B. menschlichen Duodenalsaft als Inkubationsmedium, um die physiologischen Bedingungen nachzuahmen. Natürliche Aktivatoren und Inhibitoren beeinflussen die Enzymaktivität in vivo (24,30,203) und so auch in vitro.

Eine internationale Vereinheitlichung wurde erst durch die Einführung standardisierter Bestimmungsmethoden und Vergleichsstandards der FIP-Kommission ermöglicht (7,18,195,198,205, 206). Bei den FIP-Methoden werden natürliche Substrate eingesetzt. Die Verfahren zeichnen sich durch große Genauigkeit und sehr gute Re-

produzierbarkeit aus (195,200). Die Aktivitätsangaben der Enzyme erfolgen in FIP-Einheiten (7,200).

Vergleiche verschiedener Methoden zur Fermentaktivitätsbestimmung ohne Standardverfahren und ohne Standardbezugssubstanzen wiesen Differenzen um Zehnerpotenzen auf (200). Gegenwärtig sind aber nur etwa 71 % (= 61) der Pankreatinpräparate der "Roten Liste" in FIP-Einheiten deklariert (17), obwohl das BGA die Angabe des Enzymgehaltes in FIP-Einheiten wünscht (190).

Monographien über Pankreatin oder Pankreatinzubereitungen liegen in den derzeit gültigen Arzneibüchern Ph. Eur. I-III und DAB 8 nicht vor. Im DAB 7 war lediglich eine Prüfung des Pankreatinpulvers auf amylolytische und proteolytische (200,207), nicht aber auf die wichtigste, die lipatische Wirksamkeit vorgeschrieben.

In den Pankreatin-Monographien (P.-Pulver, P.-Tabletten, P.-Kapseln) der USP XX werden standardisierte Prüfverfahren beschrieben, welche den FIP-Methoden weitgehend entsprechen (208). Die Aktivitätsangaben erfolgen in NF- oder USP-Einheiten, die nicht mit den FIP-Einheiten

identisch sind (1 NF-E = 1,25 FIP-E).

Grundlage der Aktivitätsbestimmung der Pankreasenzyme in der Britischen Pharmakopoe sind ebenfalls die FIP-Methoden (209). Die Aktivitäten werden in BP-U (British Pharmacopoeia-Unit) angegeben, welche den USP-Einheiten entsprechen.

Von Dölle werden folgende Aktivitätsvergleiche angegeben (15):

1 IE = 2 FIP-E

1 WE = 500 FIP-E.

2. Ausgangsaktivität des Pankreatins:

Wesentliche Voraussetzung für optimale Wirksamkeit von Pankreatinpräparaten ist hohe Ausgangsaktivität des verwendeten Pankreatins (191,195,210). Eine vergleichende Analyse der Pankreasenzymmuster verschiedener Spezies zeigte, daß der Schweinepankreasextrakt einen dem menschlichen Pankreassaft ähnlich hohen Gehalt an Lipase und Amylase aufweist (7,191,202). Daher wird das kommerziell verwendete Pankreatin meist aus Schweinedrüsen hergestellt (7).

Der Enzymgehalt des Pankreatinpulvers hängt ab von jahreszeitlichen Schwankungen, Anzahl der verwendeten Drüsen und der Zeitspanne von der Drüsenentnahme bis zum Einfrieren (202). Auch das Aufbereitungsverfahren hat wesentlichen Einfluß auf die Enzymaktivitäten (30,195,203). Die Gefriertrocknung ist das schonendste Verfahren für die Lipase, während durch die Trocknung mit Aceton das Enzym teilinaktiviert wird (7,29,184,197,202). Äußere Faktoren wie Licht, Feuchtigkeit und Wärme beeinflussen die Aktivität der instabilen Enzyme, vor allem der Lipase, und müssen bei der Herstellung ausgeschaltet werden (18,29).

Da Pankreatin ein häufig stark kontaminierter Rohstoff ist, werden in der USP XX (208), in der BP 1980 (209) und von der FIP-Kommission (7) Prüfungen auf die Abwesenheit von Keimen, vor allem Salmonellen und Escherichia coli, gefordert. Die Keimfreiheit ist von größter Bedeutung, da Salmonellen-Infektionen bei Mukoviszidosekindern beschrieben wurden, die mit infiziertem Pankreatinpulver therapiert wurden (211).

Alle derzeit angewandten und zugelassenen Dekontaminationsverfahren haben hohen Aktivitätsverlust der Enzyme zur Folge (7). Jüngste Studien berichten über neue Möglichkeiten zur Reduzierung der Keimzahl mit möglichst geringem Aktivitätsverlust der Enzyme (212).

Neue Untersuchungen mit FIP-Methoden zeigen in den physikalischen Eigenschaften und dem Enzymgehalt von Pankreatinpulver unterschiedlicher Chargen bzw. Hersteller erhebliche Unterschiede auf. Die daraus hergestellten Tabletten unterscheiden sich in gleicher Weise (213). Bei anderen Untersuchungen an Handelspräparaten wurden Unterschiede in der Ausgangsaktivität an Lipase pro mg Pankreatin bis zu 300 % gefunden (195). Die Deklaration des Enzymgehaltes hat aber keinen Aussagewert, wenn das Pankreatinpulver nicht standardisiert ist (193).

3. Verdauungsenzyme anderer Herkunft:

In verschiedenen Präparaten werden Verdauungsenzyme aus Pflanzen und Mikroorganismen verwendet, um die Nachteile des tierischen Produktes zu umgehen. Diese Enzyme haben folgende Vorteile: Sie sind billig, mikrobielle Kontamination

wird leichter verhindert, sie leiten bereits im Magen bei saurem pH die Verdauung ein, ohne inaktiviert zu werden (188,190). Ihr Nachteil ist, daß sie unphysiologisch sind. Aus Untersuchungen geht hervor, daß Papain und Bromelin bei der Eiweißspaltung andere Reaktionsprodukte liefern als Pankreasenzyme (214). Auch die lipatische Wirkung des Bromelins ist umstritten (189). Derzeit läßt sich das tierische Pankreatin durch Verdauungsenzyme anderer Herkunft noch nicht wirksam ersetzen (189).

4. Magensaftresistenz und Zerfallszeit:

Da die Bestimmung der therapeutischen Wirksamkeit in vivo problematisch ist, besitzt die Prüfung der pharmazeutischen Verfügbarkeit in vitro, z. B. Magensaftresistenz, Zerfallszeit, Freisetzungsgeschwindigkeit (215), besondere Bedeutung.

Wegen der Instabilität der Pankreasenzyme in saurem pH-Bereich sind einige Handelspräparate mit einem magensaftresistenten Überzug versehen. Die magensaftresistente Hülle soll bei schwach saurem bis neutralem pH innerhalb kurzer Zeit (max. 15 Min.) (195) löslich sein, da-

mit die Pankreasenzyme für den Verdauungsvorgang zur Verfügung stehen im Duodenum (18,30, 195). Häufig lösen sich diese Dragees oder Kapseln aber so spät auf, daß die Enzyme erst weit distal im Darm freigesetzt werden, wo die Verdauungsvorgänge bereits abgeschlossen sind (22,23,25,26,28,30,31).

Graf et al. (216,217) konnten zeigen, daß verschiedene Sprengmittel und Lacklösungsmittel für magensaftresistente und nicht resistente Überzüge bei der Herstellung die Zerfallszeit unterschiedlich beeinflussen.

Prüfungen der Zerfallszeiten einiger Handelspräparate mit dem Zerfallstester der Ph. Eur. haben ergeben, daß vor allem einige magensaftresistent überzogene Dragees nicht den Anforderungen des Europäischen Arzneibuches, Band III, entsprachen (18,210,215). Diese Ergebnisse sind für die therapeutische Wirksamkeit von Bedeutung, da erhöhte Zerfallszeiten oft mit ungenügender Wirkstofffreisetzung einhergehen (215).

5. Pharmazeutische Verfügbarkeit:

Unter Berücksichtigung des zeitlichen Ablaufes

der Wirkstoffabgabe kann es wünschenswert sein, daß innerhalb von 45 bis 60 Minuten keine Freisetzung von Pankreatin erfolgt, jedoch innerhalb weiterer 1,5 bis 2 Stunden der deklarierte Enzymanteil vollständig verfügbar ist (215). Ein schneller Zerfall ist Voraussetzung für rechtzeitige Freisetzung der Enzyme in den oberen Darmabschnitten (184,195).

Als Kriterium der Pankreatin-Freisetzung dient überwiegend die in-vitro-Abgabegeschwindigkeit der Lipase als Leitenzym. In Zeitintervallen von 15 Minuten wird die Lipaseaktivität der Prüfflüssigkeit bestimmt (215). Bei Kapseln mit Pellets und bei einem überwiegenden Anteil der magensaftresistent überzogenen Dragees erfolgt mit dem Zerfallstester nach Ph. Eur. raschere Wirkstofffreigabe als mit der Paddle-Apparatur nach USP XX (215). Zwischen Zerfallszeit und Freigabekonstante konnte eine direkte Beziehung gefunden werden (216). Auf der Bewertungsgrundlage einer mehr als 75 %igen Wirkstofffreigabe innerhalb von drei Stunden erfüllten 5 von 8 Präparaten diese Anforderung (215). Auch andere Autoren fanden große Unterschiede in der Freisetzungszeit bei den untersuchten Präparaten (28).

Anstelle der Lipase hat sich auch die Amylasebestimmung als geeigneter Parameter für die Messung der Enzymfreisetzung aus Pankreatintabletten erwiesen. Der Vorteil liegt vor allem in der 50 %igen Zeiteinsparung gegenüber der Lipaseanalyse (216).

6. Digestive Potenz:

Aus den beschriebenen Untersuchungen wird deutlich, daß die Wirksamkeit eines Präparates nicht allein vom deklarierten Wirkstoffgehalt abhängt, sondern ganz entscheidend von der Galenik (184,190,195,197,218). Das Präparat soll unter den pH-Bedingungen des Duodenums und in Gegenwart der Bestandteile des Darminhaltes die Verdauungsenzyme freisetzen (197). Von Berndt und Mitarbeitern wurde daher der Begriff der "digestiven Potenz" eingeführt (197,218). "Digestive Potenz" (DP) ist die enzymatische Aktivität, die über einen bestimmten - den physiologischen Bedingungen entsprechenden - Zeitraum wirksam ist (218). So kann nach dieser Definition ein Präparat mit hoher Enzymaktivität wegen seiner galenischen Zubereitung eine geringere DP haben als ein Präparat mit niedriger Enzymaktivität (197). Die Methodik

wurde mehrfach modifiziert (218) und kritisiert (29,184,198,219,220). Einige Autoren hielten die DP für einen geeigneten Parameter zur Beurteilung verschiedener Pankreatinpräparate (195), während andere vor der Übertragung der in-vitro-Ergebnisse der DP auf die klinische Wirksamkeit warnten (184,220).

7. Haltbarkeit:

Aus den Ergebnissen von FIP-Gehaltsbestimmungen geht hervor, daß bei einer großen Anzahl der untersuchten Pankreatin-Fertigarzneimittel der gefundene Gehalt erheblich vom deklarierten abweicht (18,221). Daraus wird ersichtlich, daß sich bei der Herstellung von Pankreatinzubereitungen Probleme ergeben, die überwiegend auf die Instabilität der Enzyme zurückzuführen sind und nur bei sorgfältiger Verarbeitung und Lagerung umgangen werden können (18).

Da die Zersetzung der Enzyme durch Feuchtigkeit und Wärme beschleunigt wird (18), muß Pankreatin bei der Herstellung vor dem Einfluß dieser Faktoren geschützt werden (29). Bei Vergleichsuntersuchungen verschiedener Pankreatinpulver zeigten Produkte mit höherem Feuchtigkeitsge-

halt höheren Enzymverlust beim Lagern (213). Hoher Preßdruck hat auch hohen Aktivitätsverlust zur Folge durch die Umwandlung der mechanischen Energie in Wärme (213,222). Diese Aktivitätsverluste sind wiederum abhängig vom verwendeten Hilfsstoff (216,217,222-224). In Abhängigkeit vom Hilfsstoff wie Sprengmittel, Gleitmittel, Lacklösungsmittel wurden beim Lagern erhebliche Enzymaktivitätsverluste festgestellt, die direkt nach der Herstellung noch nicht vorhanden waren (216,217,223). Diese Aktivitätsverluste sind vermutlich auf hydrolytische Reaktionen zwischen Enzymen und Hilfsstoffen zurückzuführen, welche durch die Lagerungswärme beeinflußt werden (213,216,217,223, 224).

Aufgrund dieser Untersuchungen ergeben sich folgende Forderungen für pankreatinhaltige Fertigarzneimittel: Ausschluß von Feuchtigkeit durch dichtschließende Verpackung (18), Aufbewahrung im Kühlschrank (225) und Anbringen eines Verfalldatums (223). In der BP wird die Aufbewahrung der Pankreatintabletten unter 15 Grad C vorgeschrieben (209).

c) Therapeutische Wirksamkeit:

Die in-vitro-Ergebnisse erlauben eine Beurteilung der Handelspräparate, aber sie dürfen nicht ohne weiteres auf die klinische Wirksamkeit übertragen werden (28,30,184). Bei in-vitro-Versuchen ist keine lineare Beziehung zwischen Enzymkonzentration und Enzymwirksamkeit gegeben, da die Spaltprodukte, die hier nicht resorbiert werden, die Fermentwirkung blockieren können. Außerdem fehlen im Labor natürliche Aktivatoren und Inhibitoren der Fermentsekretion und -aktivität (30). Beurteilung der therapeutischen Wirksamkeit von Pankreatinpräparaten ist nur durch klinische Studien möglich (197).

E Vorliegende vergleichbare klinische Studien

a) Zweck der Studien:

Wichtige Voraussetzung für die Wirksamkeit von Pankreatinpräparaten ist ein ausreichend hoher Enzymgehalt. Die Aktivitätsbestimmungen der Enzympräparate in vitro stimmen aber oft nicht mit den klinischen Erfahrungen am Krankenbett überein (8, 20,25). Bilanzstudien unter stationären Bedingungen mit täglicher Bestimmung des Stuhlfettgehaltes sind notwendig, um

1. die Wirksamkeit eines neuen Präparates zu beweisen (184);
2. die Notwendigkeit einer Substitution bei Pankreasinsuffizienz festzustellen (179);
3. die optimale Dosierung im Einzelfall zu finden (15,20,21,167,183);
4. die Eignung eines Präparates oder eines Therapieschemas für eine bestimmte Indikation zu prüfen (20,21).

b) Bilanzstudien:

An einem ausgewählten Patientengut werden unter genau definierten Bedingungen klinische Studien durchgeführt:

1. Zahl der Patienten:

Einige Autoren berichten über Therapiestudien an 1 bis 4 Patienten (8,20,118,119,167,179, 226). Stationäre Studien werden sehr häufig mit 6 (19,25,34,40,173,227), 8 (36,169,228), 10 (181,183,196,229-231) bis max. 23 Patienten durchgeführt (176,232,233). Bei ambulanten Studien werden 10 (35), 13 (176,178) bis 73 Patienten einbezogen (165,234-236).

2. Alter der Patienten:

Die meist jugendlichen Patienten mit exokriner Pankreasinsuffizienz, deren Ursache die Mukoviszidose ist, sind zwischen 5 und 16 Jahre alt (35,165,169,181,183,227). Das Alter von Patienten mit exokriner Pankreasinsuffizienz verschiedener Genese, häufig in Verbindung mit Begleiterkrankungen, liegt zwischen 30 und 70 Jahren (8,19,36,40,118,167,173,178,179,226,230-235,237).

3. Krankheitsbild und Diagnostik:

Die Auswahl der Patienten, welche in die Studie aufgenommen werden, erfolgt aufgrund einer um-

fangreichen Diagnostik. Exokrine PI liegt vor, wenn die Enzymausschüttung nach intravenöser Stimulation durch Sekretin-Pankreozymin weniger als 10 % beträgt (19,34,173), die Fettausscheidung über 7 g (15,19,34,173) bzw. 10 g/24 Stunden (179) und die Stickstoffausscheidung über 2,5 g/24 Stunden liegt (19). Röntgenbefunde zeigen das Vorliegen von Verkalkungen, Zysten oder Gangveränderungen im Pankreasparenchym auf (173,196,233,237). Auch histologische Befunde (173) und die klinische Symptomatik (231) werden zur Diagnostik herangezogen. Ein normaler Resorptionstest mit D-Xylose schließt Malabsorption aus, welche auch von Steatorrhoe begleitet ist (169,173,196). Das Vorliegen von Mukoviszidose wird durch den Schweißtest auf der Haut gesichert (165,183).

Die Krankheitsbilder der Patienten einer Studie sind, mit Ausnahme der Mukoviszidose-Patienten, sehr uneinheitlich. Die häufigste Ursache von Pankreasinsuffizienz und chronischer Pankreatitis, die mit PI einhergeht, ist längjähriger Alkoholabusus (34,36,40,167,173,178,232,237). Weitgehende Entfernung der Bauchspeicheldrüse (8,167,179), manchmal mit Entfernung eines Teiles des Magens (167,179) führt zu behandlungs-

bedürftiger PI. Totale Entfernung der Bauchspeicheldrüse (8,179,226) wird heute nur in sehr seltenen Fällen durchgeführt, da die Chirurgen "erhaltende" Chirurgie praktizieren (238). Häufig ist bei diesen Patienten auch die endokrine Pankreasfunktion gestört. Die Folge ist latenter bis manifester Diabetes mellitus (34,179,232).

4. Zweck der Studien:

Es werden Doppelblindstudien (189,230,237) und offene Vergleichsstudien durchgeführt, die teilweise randomisiert (165,169,202,230) sind. Manche Untersucher testen die Wirksamkeit eines Präparates gegenüber Plazebo (190) oder gegen eine Periode ohne Medikation (19,196,228,230-233). Eine große Zahl der Studien dient dazu, die Therapie zu optimieren durch

- Testung von Enzympräparaten unterschiedlicher Galenik (25,35,40,119,173,178,179,181),

- Änderung der Dosierung (40,167,173,183) oder des Einnahmemodus' (19,21),

- Adjuvanttherapie mit Cimetidin oder Antacida (34-36,165,169),

- Prüfung mehrerer Präparate unterschiedlichen Enzymgehaltes (8,20,25,118,173,176,226).

Einige Studien prüfen Symptomveränderungen bei Patienten mit Verdauungsinsuffizienz durch Pankreatingabe (234-236) oder den Einfluß von Pankreasenzymen auf die Schmerzen bei chronischer Pankreatitis (237).

5. Dauer der Studien:

Studien, welche unter stationären Bedingungen durchgeführt werden, erstrecken sich über Zeiträume von mindestens 8 bis 10 Tagen (196,231, 233), meistens zwischen 14 und 24 Tagen (8,25, 34,167,169,173,179,181,183,228,229). Es wird auch über 4-wöchige Bilanzstudien mit mehreren Prüfpräparaten an einem Patientenkollektiv berichtet (36,226,237). Studien mit Mukoviszidosekindern werden häufig auch ambulant durchgeführt über 4 (165) bis 8 Wochen (35). In ambulanten Langzeitstudien mit PI-Patienten werden Erfahrungen mit einem Präparat über längere Zeit gesammelt (167,176,178,230,235,236).

6. Diät:

Während der Dauer der Studie wird die Kost standardisiert. Die meisten Untersuchungen werden mit Gaben von 100 g Fett pro Tag durchgeführt (8,19,21,25,34,36,40,115,118,173,179, 196,227-231). Manche Autoren setzen den Fettgehalt individuell entsprechend dem Krankheitsbild fest. Essenspläne werden beschrieben mit einem Fettgehalt von 50 - 70 g/Tag (8,20,167, 232), bis maximal 150 g/Tag (233).

Bei Mukoviszidosekindern muß auf ausreichende Kalorienzufuhr geachtet werden. Die Angaben über die notwendigen Kalorien reichen von 50 - 100 kcal/kg Körpergewicht (169,181) bis zu 2 100 - 2 700 kcal pro Tag (35,165). Der Fettgehalt der Nahrung liegt je nach Körpergewicht zwischen 100 und 150 g/Tag (35,165,169,181). Die Fett- bzw. Kalorienzufuhr kann auch nach dem Sollgewicht ermittelt werden (183). Die Diät hat hierbei folgende Zusammensetzung: 20 % Eiweiß, 30 % Fett, 50 % Kohlenhydrate (183). Bei freier Diät während einer ambulanten Studie muß von den Patienten exakt die Nahrungszusammensetzung aufgeschrieben werden (178). Die Essensreste werden analysiert und insbeson-

dere die Fettmengen von der errechneten Fettzufuhr in Abzug gebracht (35,165). Vereinzelt wird über eine Diät berichtet, bei welcher das gesamte Fett, 80 - 100 g, durch MKT (mittelkettige Triglyceride) ersetzt wird (226). Das Fett wird in der Regel auf drei Mahlzeiten verteilt. Eine Arbeitsgruppe beschreibt einen Diätplan mit 4 Mahlzeiten pro Tag, 8 kcal/kg Idealgewicht/Mahlzeit und 25 g Fett/Mahlzeit (19,34).

7. Verlauf der Studien (Prüfpläne):

In einigen Studien werden nur 1 (19,169,178, 196,228-233) oder 2 (34,119,179,181,227) Präparate an einem Patienten getestet, während bei einer Vielzahl von Studien die Patienten mehrere Behandlungsperioden durchlaufen (8,20,25, 35,36,40,118,165,167,169,173,176,226). Mit der Diät wird in der Regel am 1. Untersuchungstag begonnen.

Manche Autoren empfehlen, 2 - 3 Tage vor den Stuhluntersuchungen mit der Diät zu beginnen (36,196,232,239), da die Passagezeit für den Hauptteil der Nahrung zwischen 26 und 37 Stunden liegt (239). Meistens wird ein festgesetzter Prüfplan während der gesamten Untersu-

chungsperiode beibehalten. Einige Autoren ändern die Diät oder die Dosierung während einer Prüfung, um optimalen Therapieerfolg zu erzielen (8,20, 167).

Einer Leerperiode ohne Medikation von 2 Tagen (169) oder 3 bis 6 Tagen (25,34,36,40,118,119, 179,183,231,233) folgen eine oder mehrere Behandlungsperioden, die meistens 3 bis 6 Tage dauern (19,25,34,36,40,118,119,165,167,169,173, 179,181,183,196,226,228,230,233). Bei den dreitägigen Behandlungsperioden wird auf Äquilibrierung verzichtet (34,118,119,179,231). Bei einer Therapiedauer von 6 bis 10 Tagen folgen auf 2 (169,181,232) oder 3 Tage (25,36,40,165, 173,231) der Einstellung meist 2 (232), 3 (19, 25,36,40,169,181,227,231) oder 4 Tage (165), an welchen Stuhluntersuchungen durchgeführt werden. Bei einigen Studien dauern die Behandlungsperioden mitunter 1 (176) oder 2 Wochen (35,178). Die Stuhlfettbestimmung wird an den letzten 3 Tagen der Behandlungsdauer aus dem 72-Stunden-Stuhl durchgeführt.

In vielen Studien werden an einer Patientengruppe verschiedene Präparate oder Therapieschemata nacheinander getestet, ohne Einschal-

ten einer Auslaßphase (25,34-36,40,118,119,165, 169,173,176,178,179,183,226,232). Andere Autoren berichten über 1 (227) oder mehrere Leertage (167,181,182), die zwischen die Medikation eingeschoben werden. Da sich die Symptomatik an diesen Tagen häufig verschlechtert, wird die Notwendigkeit der Therapie bestätigt (167,182, 226).

8. Stuhlsammeln:

Die Stuhlfettbestimmung wird in den meisten Studien in einer Probe des gewogenen 72-Stunden-Stuhls durchgeführt (8,19,25,34-36,40,118, 119,173,176,178,179,181, 184, 227, 228), um die physiologischen Schwankungen auszugleichen. Bei täglichen Stuhlfettbestimmungen können die Veränderungen von Stuhlgewicht und Stuhlfett während der Dauer der Studie beobachtet werden (8,165,183,196,229,231). Mitunter wird zwar täglich Stuhlfett bestimmt, aber nur 1 Mittelwert aus den Bestimmungen von 3 (8,118,196) oder 5 (233) Tagen angegeben. Es werden auch Stuhlfettbestimmungen im 48-Stunden-Stuhl beschrieben (232). Wegen der physiologischen Schwankungen wird empfohlen, über einen längeren Zeitraum zu sammeln (239). Die Abgrenzung

des Stuhls erfolgt durch Einnahme je 1 Carminkapsel am 1. Tag und am Ende des 3. Tages der Sammelperiode (19,34,227,228,239). Weitaus häufiger erfolgt die Abgrenzung des Stuhls nach Zeit (239), d. h. bei Untersuchungsperioden von 6 bis 10 Tagen werden die Stuhlfettwerte der ersten 1 (226) bis 3 Tage (25,36,40,165,169, 173,181,231,232) von der Betrachtung ausgeschlossen.

Sammelbehälter und Handhabung müssen für Patienten und Pflegepersonal akzeptabel sein. Häufig wird in einer Farbenkanne, "paint-can", der Stuhl über meist 3 Tage gesammelt (120,153, 154,240), gewogen und nach Verdünnen mit Wasser auf einem "Farbenschüttelgerät" (paint-shaking-machine) homogenisiert (153,154,240). Andere Autoren führen die Homogenisierung mit einem Propellerrührer unter dem Abzug durch (120). Mitunter wird der tiefgefrorene 1- bis 3-Tagesstuhl durch den Fleischwolf gedreht und mit einem Starmix (133) oder einem Rührwerk in einem "geschlossenen System" (241) homogenisiert. Der Farbeneimer wird mit einer Metallvorrichtung in die Toilettenschüssel eingehängt (154). Oft werden PVC-Beutel als Sammelbehälter verwendet (242,243), mit (242) und ohne (243) Halterung.

9. Aufbewahren des Stuhls:

Stuhlproben können bis zu 4 Tagen im Kühlschrank ohne wesentliche Veränderung des Gesamtlipidgehaltes aufbewahrt werden (35,239). Da bei dieser Temperatur geringfügige Hydrolyse der Triglyceride stattfindet, müssen Stuhlproben sobald als möglich eingefroren werden, wenn freie Fettsäuren und andere Lipidfraktionen bestimmt werden sollen (239).

In tiefgefrorenen Stuhlproben von Patienten mit exokriner Pankreasinsuffizienz fand man den geringsten TG-Abfall (ca. 2 % in den ersten 3 bis 7 Wochen) im Vergleich zu Proben von Patienten mit nichtpankreatogener Steatorrhoe (max. 7 % in den ersten 3 bis 7 Wochen) (133). Unter der Behandlung mit Pankreasenzymen war der TG-Abfall in den ersten 3 bis 7 Wochen ca. 13 % (133).

Während der klinischen Studien werden die Stuhlproben bei - 20 Grad C aufbewahrt (25,36, 40,165,178,183), wenn die Stuhlfettbestimmungen nicht sofort nach dem Sammeln durchgeführt werden können.

10. Analytik:

In den Stuhlproben werden Lipide, Stickstoff und vereinzelt Pankreasenzyme bestimmt.

Einige Autoren (8,20) benützen die van-de-Kamer-Methode B, mit welcher die unveresterten Fettsäuren und die Gesamtlipide bestimmt werden (142). Die einfachere van-de-Kamer-Methode A (142) wird weitaus häufiger zur Bestimmung der Gesamtlipide im Stuhl angewandt (19,34-36,40, 165,167,169,173,176,181,183,196, 226, 228, 230, 231,233), vereinzelt in modifizierter Form (25, 178,179).

Gravimetrische Bestimmungen ermöglichen die Ermittlung der unverseifbaren Anteile (116,118, 119,232) und der unveresterten Fettsäuren (118, 119) außer den Gesamtlipiden. Von Erb wurde ein Verfahren zur Bestimmung des "fäkalen Lipidmusters" eingeführt, bei welchem im Anschluß an säulenchromatographische Eluierung die dünnschichtchromatographische Bestimmung der Lipidfraktionen erfolgt (134,229).

Der Stickstoffgehalt im Stuhl wurde auch als

Parameter für das Vorhandensein von Pankreasproteasen herangezogen, welche Proteinbindungen im Eiweiß hydrolysieren. Die Stickstoffbestimmungen im Stuhl wurden mit der Kjeldahl-Methode durchgeführt (19,35,36,165, 183, 226, 233). Da aber die Spaltung der Proteine - auch beim Ausfall der Pankreasenzyme - durch Verdauungsfermente anderer Herkunft vorgenommen wird (9,12), ist man von der Stickstoffbestimmung im Stuhl abgekommen.

11. Dosierung:

Nur wenige Autoren berichten über in vitro-Enzymbestimmungen der Prüfpräparate zu Beginn der Studie (25,34-36,173,179,181).

Die Dosierung richtet sich nach Angaben der Herstellerfirmen oder nach klinischen Erfahrungswerten (228) und wird meist während der Untersuchungsperiode beibehalten. Da der Enzymgehalt der Präparate sehr unterschiedlich ist, schwankt die Tagesdosis zwischen minimal 6 (232) und maximal 68 (35) Einzeldosen. Die Tagesdosis wird entweder auf 3 Hauptmahlzeiten gleichmäßig verteilt (25,36,40,167,173,179,196, 230-232) oder es wird zu den Hauptmahlzeiten

eine größere Dosis verabreicht als zu den Zwischenmahlzeiten (35,165,169,176,181,183). Die Die stündliche Einnahme von Tabletten, über den Tag verteilt, ließ keinen therapeutischen Vorteil erkennen (19,21,233). In den Studien von Regan (34) und DiMagno (19,21) erhalten die Patienten 4 Mahlzeiten pro Tag mit je 25 g Fett und zu jeder Mahlzeit die gleiche Anzahl Tabletten.

Die Tabletten werden entweder mit dem Essen eingenommen (25,34-36,40,183,231), vor dem Essen (236) oder nach dem Essen (230). Meist fehlen Angaben über den Einnahmemodus.

In einigen Studien wird die Dosierung während einer Untersuchungsperiode verändert, um den Therapieerfolg zu verbessern (8,20,165,167, 228).

12. Laborparameter und Symptomatik:

Im Verlauf der klinischen Studien wird der Einfluß der Therapie auf wichtige Laborparameter festgestellt (35,202,230,232). In Perfusionsstudien werden pH, Enzymkonzentration und Volumen von Magen- und Duodenalsaft bestimmt

(25,34,36,173). Neben dem Stuhlfett werden täglich folgende Werte festgehalten: Stuhlgewicht, Stuhlbeschaffenheit, Stuhlfrequenz (19,35,165, 178,183,196,232, 234-236), Körpergewicht (35, 178,196,230,234, 236, 237) und Fettverwertung (183,228,233). Die Veränderung der Symptomatik (Appetit, Verdauungsbeschwerden, Blähungen etc) wird auch zur Beurteilung der Wirksamkeit der Prüfpräparate herangezogen (178,230,234-237).

I. Material und Methoden

A Die Tabletten

a) Prüftabletten (Tü)

1. Herstellung der Tabletten

Folgende Rezeptur wurde für die Herstellung der Pankreatintabletten durch Direktpressen mit 4 KN Preßkraft verwendet:

Pankreatingranulat	100,0
Avicel PH 102	100,0
Ac-Di-Sol	20,0
Magnesiumstearat	1,4

Tablettengewicht: 785 mg (= 354,5 mg Pankreatin). Für die Herstellung der Tü-Tabletten wurde das gleiche Pankreatin-Pulver der Firma Kali-Chemie GmbH verwendet wie für die Fertigung der Vgl-Tabletten. Die Kerne wurden mit einem Überzug versehen, der nach folgender Formel hergestellt wurde:

Hydroxypropylmethylcellulose	1,0
Isopropanol	19,0

Ethanol 96 %	10,0
Dibutylphthalat	0,5
Chloroform	69,5
Pigmentsuspension (s. u.)	10,0

Pigmentsuspension:

Talcum	140,0
Magnesiumstearat	20,0
Titandioxid	60,0
Farbpigment Grün 601 (Siegle)	60,0
Polyäthylenglykol 6000	20,0
Wasser	30,0
Isopropanol	670,0

Gewicht des Überzugs: 40 - 50 mg/Tabl.

Tablettengewicht mit Überzug: 820 mg

2. Physikalische Eigenschaften:

Gewichtsabweichung:

20 Tabletten der Charge werden zufällig ausgewählt, gewogen und der Mittelwert sowie die Standardabweichung bestimmt: $\bar{x}$ = 785,7 mg; s_{rel} = + 0,05 %.

Zerfallszeit:

Die Zerfallszeit von 6 Tabletten wurde mit dem USP-XX-Zerfallstester (mit Disk) bestimmt. Die Zerfallszeit betrug: 2,25 Min. Eine Wiederholung dieser Prüfung nach 1- bzw. 2-jähriger Lagerung bei 4 Grad C zeigte keine Veränderung.

Enzymfreigabe (Analysenzertifikat Firma Kali-Chemie GmbH):

Es wurde die Lipasefreisetzung bestimmt nach den Vorschriften des Europ. Arzneibuches, Band III, bei pH 6 und mit pH-Wechsel von pH 3 auf pH 6 nach 45 Min. Versuchszeit. Die Freigabekurven sind in Abb. 1 dargestellt.

Bei pH 6 wird die Lipase in weniger als 15 Min. freigesetzt. Bei einem pH-Wechsel von 3 auf 6 nach 45 Min. ist praktisch keine Enzymaktivität nachweisbar.

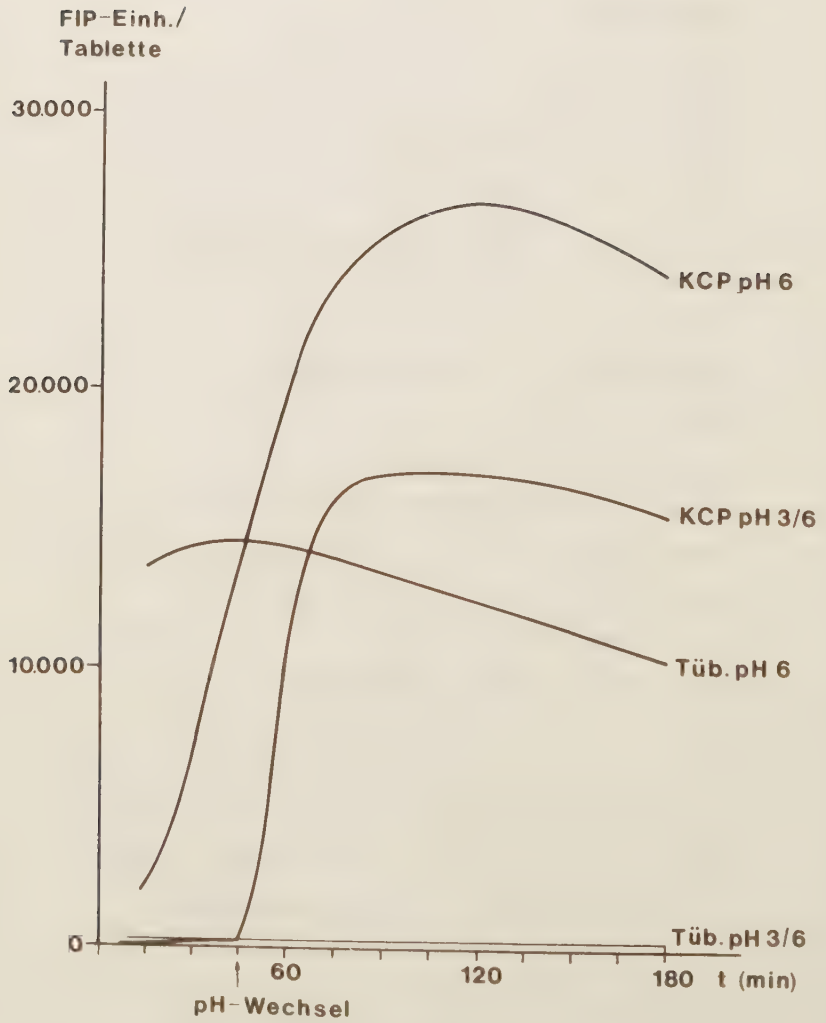


Abb. 1 Enzymfreigabe (Lipase) aus Prüftabletten (Tü) und Tabletten der KCP, Charge H 30 1 (Vgl)
bei 1. pH 6; 2. 45 Min. pH 3, danach pH 6

b) Vergleichstabletten (Vgl):

1. Herstellung der Tabletten:

Folgende Rezeptur wurde für das von der Pharm. Industrie zur Verfügung gestellte Versuchspräparat verwendet:

Pankreatin T	700 mg
(magensaftschützend u.protrahierend granuliert)	
PEG 4000	90 mg
Polyplasdone XL	65 mg

Tablettengewicht: 855 mg

Die Kerne wurden im Pharm. Institut Tübingen mit dem oben beschriebenen Überzug versehen.
Tablettengewicht mit Überzug: 914 mg

2. Physikalische Eigenschaften:

Gewichtsabweichung:

10 Tabletten wurden gewogen, das Durchschnittsgewicht und die rel. Standardabweichung ermittelt:

$\bar{x}$ = 862,8 mg (n = 10); s_{rel} = $\pm$ 1,13 %

Zerfallszeit:

Die Zerfallszeit im künstlichen Magensaft bei pH 3 beträgt 65 - 85 Min.

Enzymfreigabe:

Es wurde die Lipasefreisetzung bestimmt nach den Vorschriften des Europ. Arzneibuches, Band III, bei pH 6 und mit pH-Wechsel von pH 5 auf 6, bzw. pH 4 auf 5 nach 45 Min. Versuchszeit. Die Lipase wird in allen Versuchen relativ konstant innerhalb von 90 - 100 Min. an das Prüfmedium abgegeben. Die Kurve pH 4/6 zeigt, daß während der 45-minütigen Vorbehandlung bei pH 4 schon ca. 25 % der Lipase inaktiviert werden (Abb. 2). Bei den Versuchen mit pH-Wechsel von 3/6 nach 45 Min. erreichen die Tabletten noch 60 % ihrer Ausgangsaktivität (Abb. 1).

c) Lipasebestimmung:

Die Aktivitätsbestimmungen der Tabletten wurden nach den FIP-Vorschriften durchgeführt (7, 206).

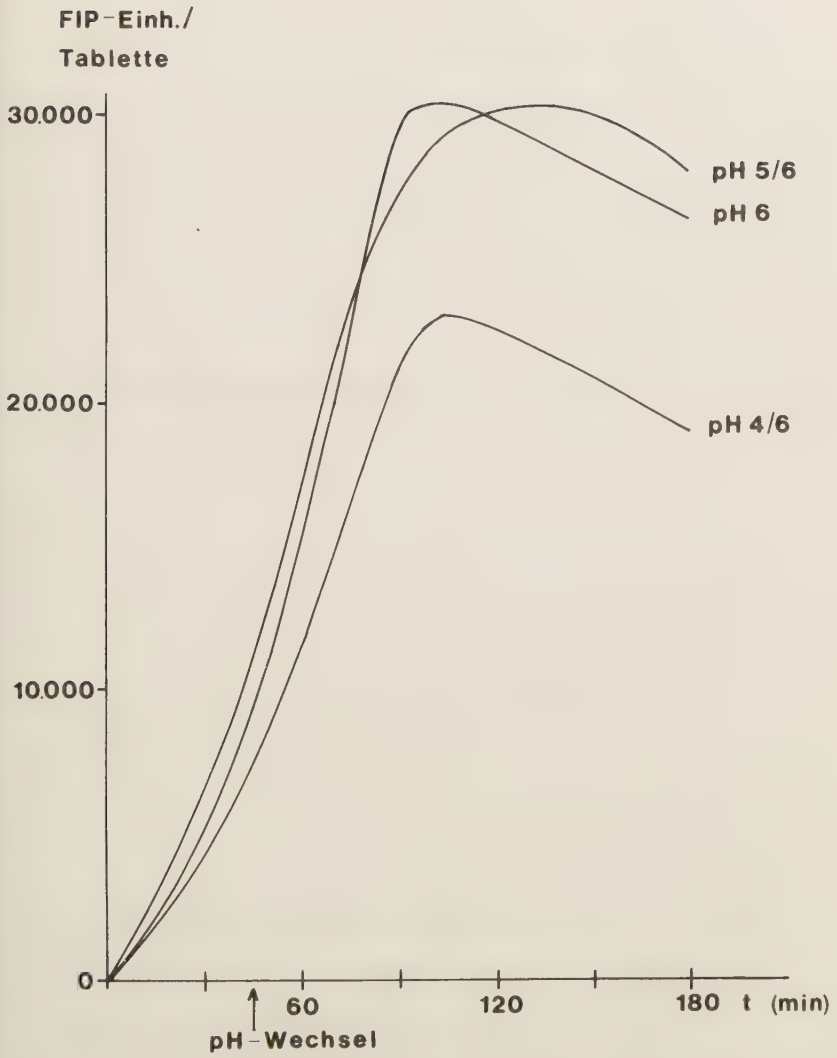


Abb. 2 Enzymfreigabe (Lipase) aus Tabletten der KCP, Charge H 30 1 (Vgl) bei 1. pH 6; 2. 45 Min. pH 5, danach pH 6; 3. 45 Min. pH 4, danach pH 6

1. Prinzip:

Die Triglyceride von Olivenöl werden durch Lipase z. T. hydrolysiert und die freigesetzten Carbonsäuren laufend durch Titration bestimmt.

2. Definition der FIP-Einheit:

Einer FIP-Einheit entspricht die Enzymmenge, die unter den Testbedingungen bei pH 9 und einer Temperatur von 37 Grad C pro Min. 1 Mikroäquivalent Säure freisetzt.

3. Reagenzien:

Alle verwendeten Reagenzien und Chemikalien sind von E. Merck, Darmstadt.

3.1. Gummi arabicum: 10 %ige Lösung

100 g Gummi arabicum werden in 1 l Wasser gelöst. 2 Stunden lang wird mit einem Glasflügel-Rührer gerührt, dann wird die Lösung bei 5000 U/Min. 30 Min. lang zentrifugiert. Die klare Lösung wird im Gefrierfach bei - 20 Grad C aufbewahrt.

3.2. Olivenöl

3.3. Natriumtaurocholat (FIP-Qualität): 8 %ige Lösung

Die Lösung muß am Tag der Messung frisch hergestellt werden.

3.4. 0,1 N-Natronlauge

3.5. Pufferlösung:

60,0 mg Tris-(hydroxymethyl)-aminomethan und 234 mg Natriumchlorid werden in Wasser gelöst und auf 100 ml aufgefüllt. Beim Lagern im Kühlschrank ist die Lösung 3 Tage haltbar.

3.6. Lipase-Lösungsmittel:

10 g Natriumchlorid, 6,06 g Tris-(hydroxymethyl)-aminomethan und 4,9 g Maleinanhydrid werden in 900 ml Wasser gelöst; 4 N-Natronlauge wird dazugegeben, bis ein pH-Wert von 7,8 erreicht ist, dann wird auf 1 l aufgefüllt. Beim Lagern im Kühlschrank ist die Lösung 3 Tage haltbar.

3.7. Standard-Pankreatin (FIP-Qualität)

3.8. Vorratsemulsion:

Diese wird mit Hilfe des Ultra-Turrax T45/N (IKA-Werk, Staufen im Breisgau) hergestellt: 40 ml Olivenöl, 330 ml Gummilösung und 30 ml Wasser werden in einem 1 l Becherglas zusammengebracht und 30 Min. lang gut gekühlt emulgiert. Das Becherglas wird dazu in eine Kältemischung aus Methanol und Trockeneis gestellt. Die Geschwindigkeit wird zuerst auf 1 000 - 2 000 U/Min. gehalten, bis die Temperatur der zu emulgierenden Mischung auf 5 - 10 Grad C sinkt, anschließend wird sie auf 10 000 U/Min. erhöht. >90 % der Öltröpfchen müssen einen Durchmesser von weniger als 3 µm und keines einen größeren Durchmesser als 10 µm aufweisen. Die Emulsion ist bis 14 Tage nach der Herstellung anwendbar, wenn sie im Kühlschrank aufbewahrt wird.

4. Herstellung der Enzymsuspension:

Eine Menge, entsprechend ca. 5000 FIP-Einheiten, vom Standard-Pankreatin bzw. von den zerriebenen Pankreatin-Tabletten - ohne Überzug -, wird in einem kalten Mörser mit ca. 1 ml kal-

tem Lipase-Lösungsmittel gut vermischt. Die Suspension wird in einen 200 ml Meßkolben überführt und mit dem Lipase-Lösungsmittel bis zur Marke aufgefüllt. Während der Lipasebestimmung wird die Suspension in Eis-Wasser-Gemisch gestellt. Von dieser Suspension werden für die Bestimmung 0,5 ml (= ca. 12 FIP-Einheiten) mit Hilfe einer Eppendorf-Pipette entnommen.

5. Analyse:

Die freiwerdenden Fettsäuren werden mit Hilfe eines Kombi-Titrators E 415, E 473 und E 603 (metrohm, Filderstadt) automatisch neutralisiert.

Die Temperatur des Wasserbades wird so eingestellt, daß die Temperatur des Substrates im Inkubationsgefäß 37 Grad C erreicht. Von der Substratemulsion werden 29,5 ml in einem Meßzylinder im Wasserbad vortemperiert und schließlich ins Inkubationsgefäß übergeführt. Der pH-Wert des Substrates wird zuerst mit 0,1 N-Natronlauge auf pH 9,0 eingestellt; danach werden 0,5 ml Enzymlösung zugegeben; gleichzeitig wird der Chronometer in Betrieb gesetzt.

Die freiwerdenden Fettsäuren werden mit 0,1 N-Natronlauge kontinuierlich bis pH 9,0 neutralisiert; der Verbrauch pro Minute während der nächsten 5 Min. wird abgelesen. Der Mittelwert der letzten 4 Min. wird berechnet. Die Analyse wird beim Standard und bei der Probe 3 bzw. 4 mal wiederholt.

6. Berechnung:

Die Lipaseaktivität wird nach folgender Formel (nach Ruyssen (7)) berechnet:

$$\frac{M}{S} \times \frac{G_s}{G_m} \times \text{ref. St.} = \text{FIP-Einheiten/mg}$$

wobei:

M = Mittelwert ml verbrauchter 0,1 N-Natronlauge bei der Probe

S = Mittelwert ml verbrauchter 0,1 N-Natronlauge beim Standard

G_s = Gewogene Menge Standard (mg)

G_m = Gewogene Menge Probe (mg)

ref. St. = Aktivität des Pankreatin-Standards in FIP- Einheiten/mg

d) Stabilitätsstudien:

Die Lipaseaktivität des Pankreatinpulvers, welches bei der Herstellung beider Tabletten Verwendung fand, wurde im Juli und Sept. 81 bestimmt. Die Lagerung des Pulvers erfolgte bei Raumtemperatur.

Die Enzymbestimmung wurde nach dem Pressen und nach dem Überziehen der Tabletten wiederholt.

Die Tabletten wurden in gut verschlossene Glasbehälter eingebracht und von Sept. 81 bis Okt. 83 im Kühlschrank bei 4 Grad C aufbewahrt. Die Enzymanalyse wurde etwa alle 2 Monate wiederholt. Der Verlust an Lipaseaktivität wurde berechnet in Bezug auf die Ausgangsaktivität der überzogenen Tabletten.

e) Ergebnisse:

Die Ergebnisse sind in Abb. 3 dargestellt. Für die Tü-Tabletten ist ein Aktivitätsverlust der Lipase von 33 % in 25 Monaten erkennbar, für die Vgl-Tabletten von 35 %. In den ersten 15 Monaten sinkt die Aktivität um 29,1 % bzw. 27,6 % bei den Tü- bzw. Vgl-Tabletten. In den folgenden 10 Monaten Lagerung verlieren die Tü-Tabletten nur mehr

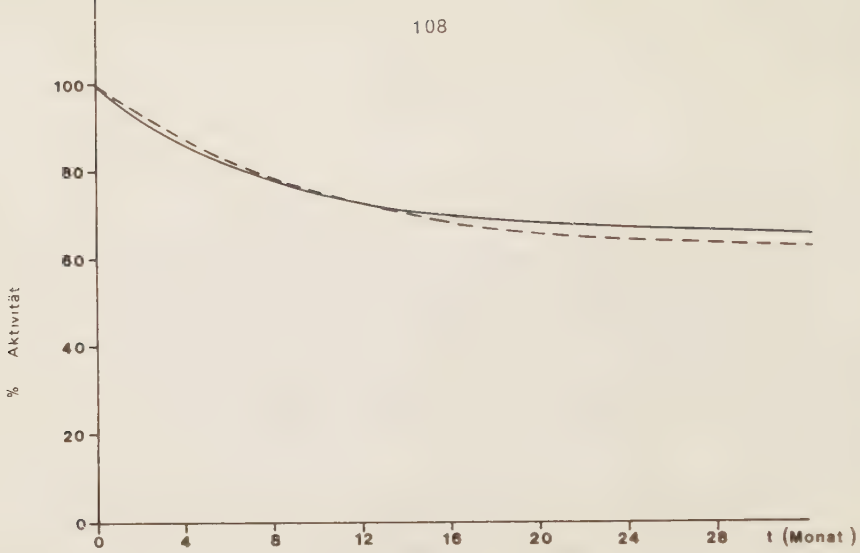


Abb. 3 Prozentualer Anteil der Lipaseaktivität der Prüftabletten (Tü) und Vergleichstabletten (Vgl) während Lagerung bei 4° C
—— = Tü (100 % = 15 160 FIP-E) --- = Vgl (100 % = 29 330 FIP-E)

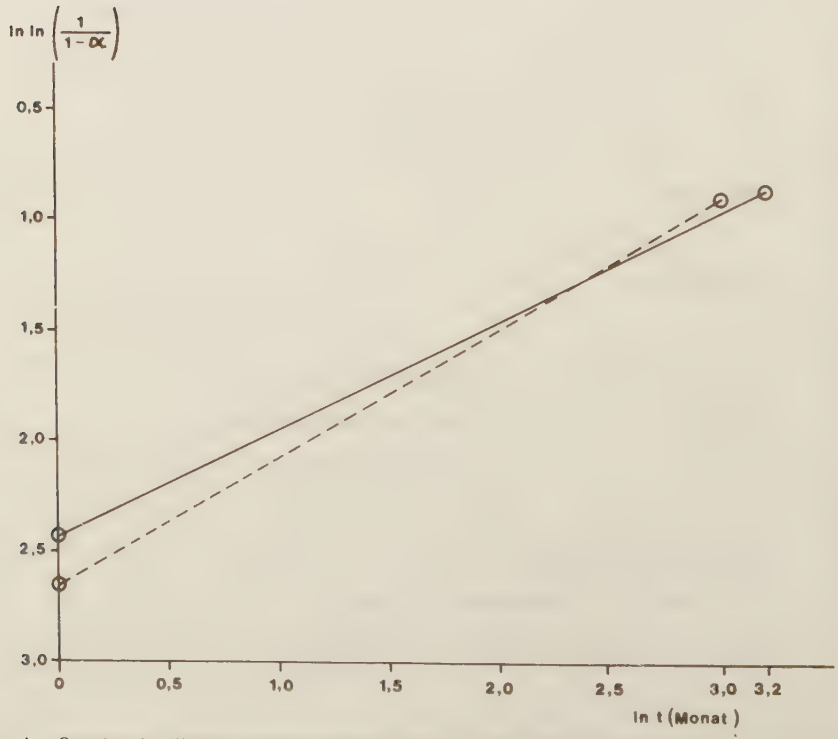


Abb. 4 Geraden der Weibull-Verteilungsfunktion für den thermischen Abbau der Pankreatintabletten
—— = Tü ---- = Vgl

3,9 % an Aktivität und die Vgl-Tabletten 7,4 %.

Die Stabilitätsdaten wurden nach der Weibull'schen Verteilungsfunktion behandelt (244). Die Geraden sind in Abb. 4 dargestellt. Graf et al. konnten zeigen, daß die Anwendung dieser Funktion eine bessere Anpassung der Daten bietet als die Arrhenius-Gleichung (225).

Die Aktivitätsverluste der Lipase durch Lagerung, Pressen und Überziehen der Tabletten sind in Tab. 1 dargestellt. Die Berechnung der Aktivitätsabnahmen wurde bezogen auf die Ausgangsaktivität des Pankreatinpulvers. Das Pankreatinpulver verlor innerhalb von 2 Monaten 10,5 % an Lipaseaktivität. Bei der Herstellung der Tabletten wurde für die Vgl-Tabletten ein Aktivitätsverlust durch Pressen von 7,25 % nachgewiesen, während bei den TÜ-Tabletten kein Verlust eintrat. Der Aktivitätsverlust durch Überziehen der Kerne ist für beide Präparationen annähernd gleich. Wird die Aktivität der überzogenen Tabletten als Bezugsaktivität eingesetzt (Vgl: 31180 FIP-E Lipase; Tü: 16160 FIP-E Lipase), so beträgt der Verlust durch Überziehen 5,93 % (Vgl), bzw. 6,25 % (Tü).

Tab. 1 Lipaseaktivitätsverluste des Pankreatinpulvers und der Pankreatintabletten

	Vgl-Tabletten à 700 mg Pankreatin ≙ FIP-E Lipase	% - Aktivitätsverlust durch Pressen	durch Lagern	durch Überzug	tota
Juli 81 (Plv)	34 720				
Juli 81 (Tbl)	32 200	7,25			
Sept.81 (Tbl)	31 180		2,95 25° C		
Sept.81 (Tbl)	29 330			5,33	
Okt.83 (Tbl)	18 920		29,98 4° C		45,5
	Tü-Tabletten à 355 mg Pankreatin ≙ FIP-E Lipase				
Juli 81 (Plv)	17 608				
Sept.81 (Plv)	15 762		10,48 25° C		
Sept.81 (Tbl)	16 170	0			
Sept.81 (Tbl)	15 160			3,42	
Okt.83 (Tbl)	10 000		29,31 4°		43,2

f) Diskussion:

Bei Stabilitätsstudien zeigten Avicel-Pankreatintabletten den geringsten Verlust an Lipaseaktivität von 12 % während 1-jähriger Lagerung bei Raumtemperatur (223). Direkt nach dem Pressen war dagegen der größte Aktivitätsverlust nachweisbar (222).

Ac-Di-Sol erwies sich als der beste Zerfallsförderer für Pankreatin-Avicel-Tabletten, u. a. wegen befriedigender Enzymstabilität beim Pressen und Lagern (216). Magnesiumstearat wurde als geeignetstes Gleitmittel für die Herstellung von Pankreatintabletten erkannt (224). Wegen dieser Eigenschaften waren diese Hilfsstoffe für die Rezeptur der Tü-Tabletten gewählt worden. Der hohe Verlust an Lipaseaktivität während der Lagerung bei 4 Grad C überraschte.

Es ist bekannt, daß durch den Übergang von mechanischer Energie in Wärme während des Kompressionsvorganges ein Aktivitätsverlust der Enzyme eintritt (222). Die Tü-Tabletten wurden offenbar in einem so schonenden Verfahren hergestellt (kleine Tablettenmaschine, Preßkraft <4 KN), daß kein Verlust an Lipaseaktivität nachgewiesen werden

konnte.

Die Lipaseaktivität ist in beiden Tablettenformulierungen um annähernd den gleichen Betrag gesunken. Dies läßt den Schluß zu, daß der unerwartet hohe Aktivitätsverlust auf besondere Eigenschaften des Pankreatins zurückzuführen ist. Pankreatinpulver unterschiedlicher Herstellungschargen bzw. Hersteller und die daraus gepreßten Tabletten zeigten unterschiedliche physikalische Eigenschaften und Enzymaktivitäten bei verschiedenen Tablettierbedingungen (213). So konnte u. a. eine Relation zwischen Feuchtigkeitsgehalt und Aktivitätsverlust nachgewiesen werden (213). Der Hersteller unseres Pankreatinpulvers gibt lediglich an, daß "das Pankreatin auf Grund des Herstellungsverfahrens einen merklichen Anteil an aktivierten Proteasen (hauptsächlich Trypsin) besitzt. Diese hydrolysieren auch das Protein Lipase" (245). Der hohe Aktivitätsverlust des Pankreatins innerhalb von 2 Monaten macht die Sensibilität des Produktes deutlich. Licht, Wärme und Feuchtigkeit sollen bei der Lagerung und der Tablettenherstellung ausgeschaltet werden, da sie die Enzymaktivitäten, v. a. der Lipase beeinflussen (18,29).

Voraussetzung für eine erfolgreiche Pankreatin-

therapie ist ein hoher Lipasegehalt der Tabletten (21,39).

Die Dosierung richtet sich nach der Deklaration des Herstellers und nach den klinischen Erfahrungswerten (228). Unsere Ergebnisse, in Verbindung mit früheren Studien unserer Arbeitsgruppe (212,213,216,217,223-225), stellen den Wert vergleichender Wirksamkeitsstudien ohne laufende Enzymwertkontrolle in Frage. Wieviele Enzymeinheiten die Patienten mit den Tabletten tatsächlich einnehmen, bleibt sonst unbekannt.

Schlußfolgerungen

1. Pankreatintabletten müssen im Kühlschrank aufbewahrt werden.

2. Pankreatinzubereitungen müssen ein Verfalldatum tragen.

3. Vergleichende Wirksamkeitsstudien sollten nur unter laufender Enzymwertkontrolle durchgeführt werden.

4. Bei der Herstellung muß sorgfältige Wahl aller Hilfsstoffe unter Berücksichtigung der Verände-

rungen beim Lagern erfolgen.

B Prüfpläne

a) 1. Prüfplan:

Bei unseren Untersuchungen sollte im intraindividuellen Vergleich die klinische Wirksamkeit einer schnell zerfallenden und pH-unabhängig die Enzyme freigebenden Zubereitung ("Tü-Tabletten") mit derjenigen einer mäßig protrahiert und bevorzugt im Alkalischen die Enzyme freigebenden Zubereitung ("Vgl-Tabletten") verglichen werden.

Aufgrund von Literaturstudien (siehe II. E) entwickelten wir folgenden Prüfplan:

Die Dauer der Untersuchung beträgt 12 Tage im Krankenhaus (stationär). Für die Mitarbeit und die Zuverlässigkeit der Patienten, die sich zur Teilnahme an der Studie bereit erklärt haben, wäre ein unnötig langer Krankenhausaufenthalt von Nachteil. Ein 12-tägiger Aufenthalt wird von den meisten Patienten akzeptiert, da dies weniger als 2 Wochen ist.

Nach einer 3-tägigen Vorperiode ohne Medikation, aber mit Diät und Beobachtung, erhalten

die Patienten 3 Tage lang Tü-Tabletten. Auf 3 behandlungsfreie Tage folgt eine 3-tägige Therapie mit Vgl-Tabletten (Prüfprotokoll: Anlage 1). Der Stuhl wird täglich über 24 Stunden gesammelt und zur Stuhlanalyse tiefgefroren.

Während der Untersuchungsperiode wird eine Belastungsdiät verordnet, die auf 3 Mahlzeiten verteilt wird. Die Zusammensetzung der Diät wird auf das "Sollgewicht" jedes Patienten berechnet. Da Patienten mit exkretorischer Pankreasinsuffizienz häufig untergewichtig sind, würde die Berechnung des Energiebedarfes nach dem Körpergewicht zum Zeitpunkt der Studie zu weiterer Gewichtsreduktion führen.

Die Berechnungsgrundlagen 1,5 kg Fett/kg Sollgewicht und 30 kcal/kg Sollgewicht (Empfehlung der DGE, 1975) (246) führen zu folgender Zusammensetzung der täglichen Diät: Fett ca. 45 - 48 kcal %, Eiweiß ca. 20 kcal %; Kohlenhydrate ca. 32 - 35 %. Bei einer normalen Diät werden nur 30 - 35 % der Energie als Fett zugeführt. Die durchschnittliche Kalorienzufuhr der Bundesbürger liegt bei ca. 43 kcal/kg Körpergewicht, eine der Ursachen für Übergewicht (246). In Tab. 2 ist die Diät der untersuchten Patienten

angegeben.

Die Dosierung der Tabletten und die Berechnung der gegebenen Lipaseeinheiten erfolgen nach den Lipaseaktivitäten im betreffenden Zeitraum (Tab. 2). Die Tabletten werden mit den Mahlzeiten eingenommen. 2 Tage vor Beginn der Studie werden andere Medikationen, mit Ausnahme von Insulin, abgesetzt.

Täglich werden der 24 h-Stuhl gewogen, die Frequenz notiert, das Körpergewicht des Patienten festgestellt und folgende Beschwerden erfragt: Schmerzen, Blähungen, Übelkeit, Appetitmangel (Anlage 2).

b) Änderung des Prüfplanes:

Die analytischen Ergebnisse der Stuhlfettbestimmungen (Tab. 3 - 7) veranlaßten uns, den Prüfplan zu ändern.

1. Adaptation:

Die Werte des 1. Tages der 4 Untersuchungsperioden lassen eine "Adaptation" des Körpers erkennen. Die Fettwerte des 2. und 3. Tages der

Tab. 2 Diät, Dosierung, Studienzeitraum, Diagnosen der Patienten

Name	Geb. Datum	Diät		Tagesdosis FIP-E-Lipase		Studie	Diagnosen
		kcal	g Fett	Tü-Tabl.	Vgl-Tabl.		
E. B.	25. 5.47	2 000	100	134 616	126 708	27. 8. - 8. 9.82	Pankreas-, Dünndarmteilresektion, CP (Alkohol), Ileotransversostomie, Splenektomie, Fettleber
K. S.	6. 7.59	2 400	120	134 616	126 708	30. 8. - 11. 9.82	CP (idiopathisch), Pankreaticojejunostomie, juveniler Diabetes mellitus
R. M.	27. 3.32	2 200	110	130 068	123 186	28.10. - 9.11.82	CP (Alkohol), Pankreatico-cysto-jejunostomie, Pseudozysten, Verkalkungen
R. S.	18.10.36	2 800	140	188 280	174 222	4. 3. - 16. 3.83	CP (Alkohol), 2/3 Pankreasteilresektion, Diabetes mellitus, Polyneuropathie
S. S.	3. 7.44	2 200	110	135 504	141 900	25. 5. - 6. 6.82	Pankreasteilresektion (Alkohol), Pankreatico-jejunostomie, Diabetes mellitus Typ I, Splenektomie, Verkalkungen
M. S.	7. 6.33	2 000	100	170 262	184 194	26. 6. - 4. 7.83	CP (Alkohol), Diabetes mellitus, Nephropathie, neurol. Befund, Retinopathie, diff. Struma
E. S.	10. 3.39	1 800	90	133 746	140 076	30. 6. - 12. 7.82	CP (Alkohol), Dünndarm (1,5 m)- und Sigmateilresektion, B-II-OP
H. E.	14. 8.30	1 800	90	133 746	140 076	26. 6. - 8. 7.82	CCP (Alkohol), B-II-OP, Pankreasteilresektion, Cystojejunostomie, Cholezystektomie, Diabetes mellitus Typ II, Splenektomie, Zysten, Verkalkungen

Fortsetzung Tab. 2

R. F.	15. 3.28	2 400	120	172 899	185 562	16. 4. - 29. 4.83	CCP (Alkohol), Sigmateilresektion, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie IIa, Beckenbodenplastik
E. V.	3. 2.37	2 400	120	166 302	180 108	19.10. - 2.11.82	Whipple-OP, nekrot. Pankreatitis (Alkohol), latenter Diabetes mellitus
M. S.	7. 6.33	1 900	95	161 904	153 102	21. 1. - 25. 2.82	s. o.
H. W.	25.10.25	2 000	80	165 552	158 382	5.12. - 16.12.81	CCP (Alkohol), B-II-OP, Leberparenchymschaden, Diabetes mellitus, Neuropathie, AVK
E. E.	30. 6.39	1 800	90	165 552	158 382	5.12. - 16.12.81	skleros. CP (Alkohol), Pankreaticojejunostomie, Hyperlipoproteinämie IV, Gastritis, Ösophagitis
R. G.	9. 9.36	1 800	90	165 552	158 382	8.12. - 19.12.81	CP (Alkohol), B-II-OP
G. M.	9. 5.38	2 000	100	161 904	153 102	14. 1. - 25. 1.82	CP (Alkohol), B-II-OP, Pseudozysten, Gastritis

Tab. 3 24 h-Werte gemessener Parameter von E. E. ohne und mit Pankreasenzymsubstitution, nach 1. Prüfplan
(a - d = Mittelwerte aus Doppelanalysen)

Name: E. E.	Studie: von 5. 12. - 15. 12. 1981											
Medikation	ohne Tabletten			Tü-Tabletten			ohne Tabletten			Vgl-Tabletten		
Tag	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.
a) unverest. FS (g)		13,22	9,20	13,58	-	16,29	11,09	21,27	5,26	21,64	-	7,50
b) Lipidester (g)		3,35	0,91	2,39	-	4,37	3,05	15,80	7,60	21,01	-	1,24
c) unvers. Ant. (g)		0,42	0,29	0,44	-	0,54	0,39	0,46	0,22	0,26	-	0,19
d) Gesamtlipide (g)		16,99	10,40	16,41	-	21,20	14,53	37,53	13,08	42,91	-	8,93
Stuhlgewicht (g)		266	267	404	-	515	320	520	188	457	-	177
Stuhlfrequenz		2	2	3	0	3	1	5	3	4	0	1
Fettverwertung (%) input 90 g/die		81,14	88,44	81,78	-	76,44	83,86	58,31	85,46	52,33	-	90,08

Tab. 4 24 h-Werte gemessener Parameter von H. W. ohne und mit Pankreasenzymsubstitution, nach 1. Prüfplan
(a - d = Mittelwerte aus Doppelanalysen)

Name: H. W.	Studie: von 5. 12. - 16. 12. 1981											
Medikation	ohne Tabletten			Tü-Tabletten			ohne Tabletten			Vgl-Tabletten		
Tag	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.
a) unverest. FS (g)	15,71	23,31	24,07	6,27	14,79	5,24	9,07	12,15	15,92	5,75	16,10	19,11
b) Lipidester (g)	7,71	71,16	19,76	7,28	0,66	0,36	1,68	7,13	2,62	1,30	4,70	4,23
c) unvers. Ant. (g)	0,56	1,42	0,70	0,64	0,00	0,89	1,59	3,31	0,00	0,00	17,43	13,02
d) Gesamtlipide (g)	23,98	95,89	44,53	14,19	15,45	6,49	12,34	22,59	18,54	7,05	38,23	36,36
Stuhlgewicht (g)	841	910	888	445	558	354	685	868	775	335	665	560
Stuhlfrequenz	4	6	4	3	1	1	3	5	4	2	3	3
Fettverwertung (%) input 80 g/die	70,04	- 19,86	44,35	82,25	80,69	91,89	84,58	71,77	76,83	91,20	52,22	54,55

Tab. 5 24 h-Werte gemessener Parameter von R. G. ohne und mit Pankreasenzymsubstitution, nach 1. Prüfplan
(a - d = Mittelwert aus Doppelanalysen)

Name: R. G.	Studie: von 8. 12. - 19. 12. 1981											
Medikation	ohne Tabletten			Tü-Tabletten			ohne Tabletten			Tü-Tabletten		
Tag	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.
a) unverest. FS (g)	7,71	5,13	4,70	3,37	5,42	1,42	3,28	3,15	3,93	1,26	3,71	6,98
b) Lipidester (g)	0,73	0,42	0,32	0,10	0,55	0,12	0,12	0,15	0,37	0,08	0,34	2,43
c) unvers. Ant. (g)	2,28	3,69	2,42	2,29	0,83	0,26	0,54	0,72	1,07	0,32	0,66	1,30
d) Gesamtlipide (g)	10,72	9,24	7,44	5,76	6,80	1,80	3,94	4,02	5,37	1,66	4,71	10,71
Stuhlgewicht (g)	344	155	217	190	265	83	105	136	163	50	120	215
Stuhlfrequenz	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Fettverwertung (%) input 90 g/die	88,08	89,73	91,74	93,60	92,44	98,00	95,63	95,53	94,04	98,16	94,77	88,10

Tab. 6 24 h-Werte gemessener Parameter von G. M. ohne und mit Pankreasenzymsubstitution, nach 1. Prüfplan
(a - d = Mittelwerte aus Doppelanalysen)

Name: G. M.	Studie: von 14. 1. - 25. 1. 1982											
Medikation	ohne Tabletten			Tü-Tabletten			ohne Tabletten			Vgl.-Tabletten		
Tag	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.
a) unverest. FS (g)	1,89	1,01	1,59	-	2,53	1,32	0,89	0,04	1,77	-	0,67	-
b) Lipidester (g)	2,83	0,52	0,15	-	0,00	0,00	0,00	0,00	0,46	-	0,15	-
c) unvers. Ant. (g)	0,02	0,18	0,17	-	1,36	0,55	1,33	0,08	0,48	-	0,65	-
Gesamtlipide (g)	4,74	1,71	1,91	-	3,89	1,87	2,22	0,12	2,71	-	1,47	-
Stuhlgewicht (g)	160	105	145	-	274	290	815	105	525	-	306	-
Stuhlfrequenz	1	1	1	0	1	1	1	1	1	0	1	0
Fettverwertung (%) input 111 g/die	95,74	98,45	98,28	-	96,50	98,32	98,00	99,89	97,55	-	98,67	-

Tab. 7 24 h-Werte gemessener Parameter von M. S. ohne und mit Pankreasenzymsubstitution, nach 1. Prüfplan
(a - d = Mittelwerte aus Doppelanalysen)

Name: M. S.	Studie: von 21. 1. - 1. 2. 1982											
Medikation	ohne Tabletten			Tü-Tabletten			ohne Tabletten			Vgl. Tabletten		
Tag	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.
a) unverest. FS (g)		10,02	5,42	8,05	-	9,33	15,02	11,27	21,39	9,69	14,31	11,15
b) Lipidester (g)		4,19	3,81	3,07	-	3,09	1,21	8,45	12,81	9,03	1,36	1,62
c) unvers. Ant. (g)		1,00	0,40	0,62	-	0,92	0,92	0,54	0,43	0,26	0,88	0,99
d) Gesamtlipide (g)		15,21	9,63	11,74		13,34	17,15	20,26	34,63	18,98	16,55	13,76
Stuhlgewicht (g)		445	288	266	-	396	330	346	600	222	350	460
Stuhlfrequenz		2	1	2	0	1	1	1	2	1	1	1
Fettverwertung (%) input 95/g/die		84,00	89,85	87,64	-	85,96	81,95	78,67	63,54	80,02	82,57	85,52

Vorperiode sind meist niedriger als die Werte des 1. Tages. Das Verdauungssystem hat sich an die fettreiche Diät angepaßt. Die Fettausscheidung an den ersten Tagen der Medikationsperioden ist höher als an den darauffolgenden Tagen. Da die Passagezeit der Nahrung ca. 26 - 37 Stunden beträgt (239), ist die verdauungsfördernde Wirkung der Enzymsubstitution erst ab dem 2. Tag der Einnahme erkennbar.

2. Auslaßphase:

Die Werte der Auslaßphase zwischen den Medikationsperioden sind meist niedriger als die Werte der behandlungsfreien Vorperiode. Das Verdauungssystem kann sich innerhalb von 3 Tagen nicht auf die Ausgangssituation (ohne Therapie) umstellen. Die Fettwerte der Auslaßphase sind daher für den Vergleich mit den Daten der Substitutionstage nicht verwertbar. Bei ambulanten wochenlangen Vergleichsstudien mit mehreren Präparaten werden oft mehrtägige Auslaßphasen zwischen die Medikationsperioden eingeschaltet (167,182).

3. Physiologische Streuung:

Es ist eine große physiologische Streuung der Werte erkennbar. Daher erscheint ein Beobachtungszeitraum von 5 Tagen vorteilhafter als von 3 Tagen. In der Literatur werden Behandlungsperioden von 3 bis 10 Tagen angegeben (siehe II. E).

4. Medikationsfreie Nachperiode:

Die Beobachtung des Stuhlverhaltens, der Fettwerte und des Befindens nach Absetzen der Medikation kann Erkenntnisse vermitteln.

c) 2. Prüfplan:

Die beschriebenen Erkenntnisse führten zur Entwicklung des zweiten Prüfplanes. Der Untersuchungsverlauf wurde verändert, während die übrigen Kriterien, Diät, Dosierung, tägliche Kontrollen, unverändert übernommen wurden (Prüfprotokoll: Anlage 3).

Die Dauer der Untersuchung beträgt 13 Tage stationär. In der 3-tägigen Leerphase wird täglich der 24 h-Stuhl gesammelt. Die Stuhlfettanalyse

wird erstmalig am 2. Untersuchungstag durchgeführt. Der 1. Tag dient der Adaptation.

Eine 3 Tage dauernde Behandlung mit dem Prüfpräparat wird gefolgt von einer 5-Tages-Behandlungsperiode mit den Vgl-Tabletten. Bei einigen Patienten wird die Reihenfolge umgekehrt (Anlage 4). Dadurch sollen Erkenntnisse gewonnen werden über den eventuellen Vorteil einer 5-Tages-Therapie gegenüber einer 3-Tages-Periode, unter Berücksichtigung der Adaptation und der physiologischen Schwankungen. Der Wechsel der Therapiefolge sollte erkennen lassen, ob die 2. Behandlungsperiode einen relativ besseren Therapieerfolg aufweist als die 1. Periode.

Aus den oben genannten Gründen wurde keine Auslaßphase zwischen die Behandlungsphasen eingeschaltet. Ein weiterer Vorteil einer über 8 Tage gehenden Medikation, ohne Pause, liegt in der verbesserten Compliance von Patienten und Pflegepersonal. Das Einhalten eines schwierigen Untersuchungsschemas führt zu Umstellungsschwierigkeiten.

Im Anschluß an die Medikationsphasen folgen 2 Tage ohne Therapie. In dieser Nachperiode sollen Veränderungen in der Lipidausscheidung nach Abset-

zen der Therapie festgestellt werden. Der 24 h-Stuhl wird täglich gesammelt und zur Stuhlfettanalyse tiefgefroren.

C **Patientengut mit Diagnosen und Krankheitsbild:**

Es wurden insgesamt 32 Probanden, davon 2 weibliche, untersucht. Hierbei handelt es sich um 7 Patienten ohne gastroenterologische Erkrankungen (z. B. nach überstandenem Herzinfarkt) und 25 Patienten mit diagnostisch gesicherter exokriner Pankreasinsuffizienz (PI) verschiedener Schweregrade. Der Jüngste war 23 Jahre, der Älteste 65 Jahre alt.

Die Patienten ohne gastroenterologische Erkrankungen nahmen täglich eine freie gemischte Kost mit 80 - 100 g Fett und 2 000 - 2 200 kcal zu sich. Im 24 h-Stuhl wurden die Lipidfraktionen bestimmt.

Von den 25 PI-Patienten mußten 7 ausgeschieden werden aus einem der folgenden Gründe:

Aus psychischen Gründen konnte kein Stuhl abgesetzt werden, trotz Steatorrhoe vor der Studie.

Der Blutzucker entgleiste und war unter der Fettbelastung nicht befriedigend einstellbar.

Die Patienten waren unzuverlässig aufgrund von diabetischer und alkoholbedingter Polyneuropathie.

Schlechter Allgemeinzustand und invasive Diagnostik führten zu unregelmäßigen Stuhlausscheidungen.

Die Belastungsdiät wurde nicht vertragen.

3 Patienten wurden von der Stuhlfettbewertung ausgeschlossen, da die Werte - trotz pathologischer Diagnostik - im Normbereich lagen. Es lagen folgende Krankheitsbilder vor: chronisch rezidivierende Pankreatitis; Zustand nach Whipple-OP und kalzifizierende Pankreatitis; Zustand nach Pankreasschwanzresektion und chronische Pankreatitis.

Es blieben 15 Patienten. 10 Patienten im Alter zwischen 23 und 55 Jahren wurden nach dem 2. Prüfplan untersucht. 5 Patienten, die in die Studie mit dem 1. Prüfplan aufgenommen wurden, waren zwischen 42 und 56 Jahre alt.

a) Krankengeschichten der Patienten des 2. Prüfplanes

E. B., geb. 25.5.1947

Anamnese: Seit dem 21. Lebensjahr besteht Alkoholabusus, der die Ursache des Leberschadens darstellt. Als Folge eines schweren Autounfalles 1981 wurden folgende Operationen durchgeführt: Tracheotomie,

Splenektomie, Pankreasteilresektion (vermutlich Schwanz und Corpus), Ileotransversostomie, Dünndarmteilresektion. Der Patient wurde Mitte 1982 gutachtlich für 50 % erwerbsunfähig erklärt. Der leicht nervöse, hypotone Patient wurde im Herbst 1982 zur Abklärung der Pankreasfunktion stationär aufgenommen. Es lag Steatorrhoe vor, Stuhlfrequenz 3 - 4 x täglich. Bis zur Einweisung war keine Enzymsubstitution erfolgt. Der 168 cm große Patient wog 62 kg bei Aufnahme.

Diagnostik: Im Computer-Tomogramm (CT) wurde die chronische Pankreatitis (CP) mit Pankreasatrophie und Verkalkungen gesichert. ERCP: Gangveränderungen, die auf Stadium III der CP hinweisen. ST-Test und Pankreolauryltest (PLT): massive bis absolute Einschränkung der exokrinen Pankreasfunktion. Magensaftanalyse: Hyperchlorhydrie.

Diagnose: Z. n. Pankreasteilresektion, Dünndarmteilresektion, Splenektomie, Ileotransversostomie, CP (Alkoholgenese) mit exokriner PI, Leberparenchymschaden, Verkalkungen im Pankreaskopf, Fettleber.

K. S., geb. 6.7.59

Anamnese: Mit 18 Jahren hatte der Patient Nierenbeckenentzündung, Pneumonie und Pleuritis. Anfang 1982 erfolgte erstmalig stationäre Aufnahme wegen Leistungsknick, Müdigkeit, Gewichtsabnahme (KG: 60 kg/185 cm), Durchfall, übermäßigem Durst (Trinkmenge: 10 - 11 l/die). Diagnostisch wurden Pseudozysten (CT), ein Tumor (Sonogramm) und Verkalkungen (MDP) im Pankreas nachgewiesen. ST-Test: hochgradige exokrine Einschränkung. Der diagnostizierte Diabetes mellitus wurde eingestellt. Im Januar 1982 wurde eine Drainage-Operation durchgeführt: Pankreaticojejunostomie mit Roux-Schlinge. Postoperativ waren im CT keine Zysten, aber weitere Verkalkungen nachweisbar. Im April 1982 wurde eine stationäre Kontrolluntersuchung durchgeführt. Der Patient war, nach Gewichtszunahme bis 78 kg, beschwerdefrei. Mehrmals täglich wurde ein weicher, fettiger Stuhl abgesetzt. Einzige Medikation war Insulin. - Ende August 1982 erfolgte stationärer Aufenthalt zur Einstellung der Pankreasenzymsubstitution. Der beschwerdefreie Patient hatte an Gewicht zugenommen (82 kg/185 cm). In dem mehrmals täglich abgesetzten durchfallartigen Stuhl wurden Fett, Muskelfasern und Stärke qualitativ nachgewiesen.

Diagnostik: Im Sonogramm war keine Zyste nachweisbar. In CT und ERCP waren Verkalkungen in Kopf und Corpus und zystische Gangerweiterungen des Pankreas nachweisbar. ST-Test: massive Einschränkung der exokrinen Funktion, ohne Bicarbonatsekretion. Amylase- und Lipasewerte im Serum und Urin waren normal.

Diagnose: Z. n. Drainage einer Pankreaszyste, juveniler Diabetes mellitus, schwere exokrine PI; idiopathische, chronisch rezidivierende Pankreatitis (keine Alkoholgenese) ohne Abdominalbeschwerden.

R. M., geb. 27.3.1932

Anamnese: Zwischen 1958 - 1962 machte der Patient dreimal Pyelonephritis durch. 1973 traten erstmalig Gallenschmerzen auf in Verbindung mit Durchfällen und Fettunverträglichkeit. 1977 wurden gastroskopisch abgeheilte Ulcera duodeni und ventriculi festgestellt. Mitte 1977 erfolgte stationärer Aufenthalt wegen massiver Oberbauchbeschwerden. Der Verdacht auf eine Pankreaszyste konnte durch die Laparatomie nicht bestätigt werden. Der ERCP-Befund legt den Verdacht auf ein Carcinom dar. Diagnose chronische Pankreatitis infolge Alkoholabusus wurde gestellt. In den folgenden Monaten wiederholte Schübe chronisch-rezidivierender Pankreatitis. Ende

Juli 1978 erfolgte Drainage-Operation der Pankreaszyste (Pankreaticocystojejunostomie). Im August 1978 erneuter akuter Schub der CP. Als Folge eines Beckenarterienverschlusses wurde im März 1980 eine Bypass-Operation durchgeführt.

Die stationäre Aufnahme Ende 1982 erfolgte wegen starker Beschwerden: Schmerzen und Stechen im rechten Oberbauch, Blähungen, Verdauungsbeschwerden mit Durchfall (3 - 4 x täglich 200 - 600 g Stuhl), Sodbrennen, Schmerzen in Wirbelsäule und linker Schulter. Der 177 cm große Patient wog 74,9 kg bei Aufnahme. Medikation bei Einweisung: Insulin, Asasantin, Pankreon.

Diagnostik: Im Oberbauch-CT wurden Vergrößerungen des Pankreaskopfes mit kleinen Pseudozysten und Verkalkungen im gesamten Pankreas festgestellt. Pankreolauryltest: T/K-Quotient = 11,97 % bedeute exokrine Funktionseinschränkung (Normalwert: >30). Magensaftanalyse: Hypochlorhydrie.

Diagnose: Z. n. Drainage einer Pankreaszyste, Diabetes mellitus, chronisch rezidivierende Pankreatitis (Alkoholgenese), exokrine PI, Pseudozysten, Verkalkungen im gesamten Pankreas.

R. S., geb. 8.12.1934

Anamnese: 1970 Krankenhausaufenthalt wegen Tbc. Seit dem 10. Lebensjahr besteht Alkoholabusus, der die Ursache der Pankreaserkrankung darstellt. Bei einem stationären Aufenthalt 1975 wegen starker Oberbauchschmerzen wurde die Diagnose "Pankreatitis" gestellt. Zwischen 1975 und 1979 zwei Krankenhausaufenthalte pro Jahr wegen Pankreasbeschwerden und Hypoglykämien. 1979 erfolgte 2/3-Pankreasresektion. Postoperativ wurde Diabetes mellitus diagnostiziert und behandelt. Erneuter stationärer Aufenthalt im Herbst 1982 wegen Schwindelerscheinungen, Schlaflosigkeit, Fettstuhl, Appetitlosigkeit. Bei Entlassung wurde folgende Therapie angeordnet: Diabeteskost, Insulin, Distraneurin, Thioctacid, Pankreongranulat. Seit Anfang 1983 unterzog sich der Patient einer Alkoholentwöhnungskur, die durch den stationären Aufenthalt in der Uniklinik Ulm Mitte Februar unterbrochen wurde. Bei der Aufnahme wurden folgende Beschwerden angegeben: Schwindelgefühl wegen Hypoglykämien (BZ 60 - 600 mg/%), pelziges Gefühl in Armen und Händen, Kraftlosigkeit in den Beinen. Mindestens 5 x pro Tag wurde ein heller, voluminöser, fettiger Stuhl von 400 - 800 g abgesetzt. Der 182 cm große, hagere, kränkliche Patient wog bei Aufnahme 62,6 kg. Bei der Einweisung wurde folgende Medikation

angegeben: Pankreon 700, Insulin, Neurobion, Isomack.

Diagnostik: Das Sonogramm ergab normalen Leberbefund und unklare Parenchymdarstellung im Pankreaskopfbereich. Magensaftanalyse: Normo- bis Hyperchlorhydrie. Pathologischer Pankreolauryltest: T/K-Quotient = 7,36 %. Im Schilling-Test wurde Vitamin B_{12}-Malabsorption ausgeschlossen. Neurologische Untersuchungen bestätigten beiderseitige alkoholbedingte Polyneuropathie. Weitere Pankreasdiagnostik (ERCP, ST-Test, CT) wurde vom Patienten abgelehnt.

Diagnose: Chronisch rezidivierende Pankreatitis (Alkoholgenese), exokrine PI, Diabetes mellitus, Polyneuropathie, Z. n. Pankreasteilresektion.

S. S., geb. 3.7.1944

Anamnese: Bei einem stationären Aufenthalt im Mai 1980 wurde akute Pankreatitis diagnostiziert, vermutlich durch Alkoholabusus verursacht. Sonografisch wurden 2 kleine Zysten im Pankreasschwanz nachgewiesen. Bei ambulanter Untersuchung im Januar 1982 wurden Schmerzen im linken Nierenlager angegeben und 3-4 kg Gewichtsabnahme innerhalb von 3 Monaten. Im ST-Test wurde hochgradige Einschränkung der exokri-

nen Funktion nachgewiesen. Im Februar 1982 wurden durch die ERCP Zysten im Pankreasschwanz bestätigt. - Wegen rezidivierender Beschwerden wurden am 1.3. 1982 stationär Pankreasschwanz- und Corpusresektion durchgeführt, mit Pankreaticojejunostomie und Entfernung der Milz. Postoperativ wurde keine Pankreasenzymsubstitution vorgenommen.

Der stationäre Aufenthalt Ende Mai 1982 erfolgte zur Einstellung des Diabetes mellitus und der Pankreassubstitutionstherapie. Bei der Aufnahme wog der untergewichtige Patient 46,9 kg bei einer Größe von 170 cm. 3 - 4 x täglich wurde durchfallartiger, fettiger Stuhl von ca. 300 g abgesetzt.

Diagnostik: Im Sonogramm wurden Verkalkungen im Pankreaskopf und eine Vergrößerung der Leber nachgewiesen. Die Biopsie des Corpus/Antrumüberganges ergab geringgradige Corpus-Antrum-Gastritis. Magensaftanalyse: Hypochlorhydrie.

Diagnose: Z. n. Pankreasteilresektion, exokrine Pankreasinsuffizienz (Alkoholgenese), Diabetes mellitus Typ I, Verkalkungen des Pankreas, Z. n. Pankreaticojejunostomie.

M. S., geb. 7.6.1933

Anamnese: 1959 und 1975 Tuberkulose. Von 1960 - 1975 traten Gichtanfälle auf. 1974 wurde Diabetes mellitus diagnostiziert, der mit Euglucon behandelt wurde. Seit 1977 Auftreten rezidivierender Pankreatitiden, deren Ursache Alkoholabusus ist. 1978 Diagnose Fettleber. Während eines Krankenhausaufenthaltes im November 1979 wegen Ikterus und akuten Pankreatitisschubs wurde durch ERCP ein Pankreasstein im Kopfbereich und eine Gangerweiterung festgestellt. Wegen Verdacht auf Pankreaskopftumor erfolgte Probelaparatomie mit anschließender Drainage-Operation. Nach Kuraufenthalt in Bad Mergentheim im Dezember 1980 erneuter stationärer Aufenthalt in der Uniklinik Ulm wegen Pankreatitisschub (vermutlich Diätfehler). Im Januar 1981 war bei ambulant durchgeführter ERCP das Konkrement im Pankreaskopf noch vorhanden, weshalb stationäre Einweisung erfolgte.

Diagnostik: Provokationstest mit Sekretin zeigte leichten Anstieg der Serumenzyme. Pathologischer Pankreolauryltest mit 10,0 % T/K-Quotient. Wegen unauffälligen Sonogramms und im CT nachgewiesener Pankreasatrophie wurde von einer Operation abgesehen. Es erfolgte Einstellung des Diabetes mellitus. Medikation bei Entlassung: Pankreongranulat, Insu-

lin, Foligan 300, Diät mit MCT.

Der Pankreolauryltest mit T/K-Quotienten 6,37 % im September 1981 läßt fortschreitende Einschränkung der exokrinen Funktion erkennen. Reichliche Energiezufuhr durch Kohlenhydrate und Alkohol verhinderten zwar starke Gewichtsabnahme, machten aber die erneute stationäre Diabetes- und Pankreastherapieeinstellung im Januar 1982 notwendig. Studie mit dem 1. Prüfplan: Der 165 cm große Patient wog 55 kg. Ohne Substitution lag das Stuhlgewicht bei 300 - 460 g/Tag (1 - 2 x/Tag). Körpergewicht am Ende der Studie: 64 kg. Therapie bei Entlassung: Insulin, Pankreongranulat.

Im Mai 1982 erfolgte erneute stationäre Aufnahme zur Einstellung des Diabetes und der Therapie der exokrinen PI. Körpergewicht bei Einweisung: 57 kg. Der Patient wurde in die Studie mit dem 2. Prüfplan aufgenommen. Um bessere Diabeteseinstellung zu ermöglichen, wurden 2 000 kcal Diabetesdiät auf 3 Mahlzeiten verteilt. Das Stuhlverhalten war gegenüber Januar unverändert.

Diagnostik: Gamma-GT und Amylasen im Serum erhöht. Magensaftanalyse: Normochlorhydrie. PLT: T/K-Quotient = 10,98 %. Therapie bei Entlassung: Pankreon-

granulat, Insulin, Diabetesdiät 2 000 kcal.

Mitte 1983 wurde der Patient wegen Nichteinhaltens der Therapie- und Diätvorschriften erneut stationär aufgenommen zur Einstellung des Diabetes und der Pankreastherapie. Therapie bei Aufnahme: Allopurinol, Kreon, Insulin, Diabetesdiät. Das Stuhlgewicht lag bei 400 - 700 g täglich; Stuhlfrequenz 2 - 4 x täglich. Die Studie mußte wegen mangelnder Compliance abgebrochen werden.

Diagnostik: Sonogramm und Röntgenbefund: Verkalkungen im Pankreasschwanz; Serumamylase erhöht.

Diagnose: Rezidivierende, chronische Pankreatitis (Alkoholgenese), exokrine PI, Diabetes mellitus, diffuses Struma, diabetogene Nephropathie, beginnende diabetogene Retinopathie, neurologischer Befund.

E. S., geb. 10.3.1939

Anamnese: 1965 erstmalig stationärer Aufenthalt wegen Ulcus ventriculi. Zwischen 1966 und 1969 2 x jährlich Auftreten von Ulcus ventriculi. Wegen anhaltender Beschwerden erfolgte 1972 2/3 Magenresektion nach Billroth-II. 1979 Krankenhausaufenthalt wegen Verdachts auf Pankreatitis (Alkoholgenese) und

Leberentzündung. Im Mai 1980 wurde stationär Dünndarmteilresektion (Entfernung von 1,5 m Jejunum und den gesamtem Ileum) durchgeführt wegen multipler Perforationen und pseudomembranöser Enteritis. Auftretende Blutungen führten im Juni 1980 zu operativer Sigmateilresektion und dem Anlegen eines Anus praeter transversalis. Im Dezember 1980 erfolgte stationäre Aufnahme in der Uniklinik Ulm wegen Gewichtsverlust (seit Mai 21 kg) und starken Durchfällen, verbunden mit beschleunigter Magen-Darm-Passage. Zurückverlegen des Anus praeter. CT-Befund des Pankreas war normal. Medikation: Tagamet, Quantalan, Folsan. Bis Februar 1981 erfolgte 5 kg Gewichtszunahme. 3 - 4 x täglich wurde durchfallartiger Stuhl abgesetzt, der viel unverdautes Essen enthielt. Der pathologische Schilling-Test bestätigte die Vitamin B_{12}-Malabsorption. Im Herbst 1981 traten gastrointestinale Blutungen auf aus einem Ulcus pepticum jejuni, das sich März 1982 zurückbildete.

Im Juni 1982 erfolgte stationäre Notaufnahme wegen Alkoholdelir und Schub einer akuten Pankreatitis. Der hagere, untergewichtige (49 kg) Patient, 165 cm groß, setzte 3 - 4 x täglich voluminöse Stühle (500-1 200 g/Tag) ab mit viel unverdautem Essen. Medikation bei Einweisung: Gelusil, Ranitidin, Folsan.

Diagnostik: Im CT und Sonogramm wurden Kalzifizierungen des Pankreascorpus nachgewiesen. Der Xylosebelastungstest weist mit einer Xyloseausscheidung im Urin von 3,4 g/5 h (Normalwert: >4,5 g/5 h) auf Resorptionseinschränkungen hin. PLT: T/K-Quotient = 27,4 % bedeutet leichte exokrine Funktionseinschränkung.

Diagnose: Z. n. B-II-Operation, chronisch rezidivierende Pankreatitis (Alkoholgenese), Z. n. Dünndarmteilresektion und Sigmateilresektion, exokrine PI.

E. H., geb. 14.8.1930

Anamnese: 1945 Rippenfellentzündung, gefolgt von Pneumonie, die sich 1949 und 1972 wiederholte. Nach erfolgloser Behandlung von Ulcera duodeni et ventriculi wurde 1956 2/3-Magenteilresektion nach Billroth-II durchgeführt. 1959 Strumektomie. 1970 stationäre Aufnahme wegen starker Bauchschmerzen. Diagnose: Akute Pankreatitis (Alkoholgenese), Stumpfgastritis, Jejunitis, Lebervergrößerung. 1971 Krankenhausaufenthalt wegen Gastritis. 1972 wurde nach Milzruptur die Milz entfernt. Intraoperativ wurde eine Pankreasschwanzzyste festgestellt, bei welcher eine Y-Anastomose nach Roux mit Fistelgang angelegt wurde. Nach Cholezystektomie wurde eine

Cysto-Jejunostomie angelegt. 1974 stationärer Aufenthalt wegen akuten Schubs der chronischen Pankreatitis und Einstellung des seit 1973 bekannten Diabetes mellitus. Im gleichen Jahr Pankreasteilresektion wegen Verdachts auf Pankreasabszeß.

1975 und 1976 stationäre Aufenthalte wegen Sensibilitätsstörungen, neuralgiformen Schmerzen und hypo- und hyperglykämischen Zuständen. 1978 erneute Einstellung des Diabetes und der chronisch rezidivierenden Durchfälle. Medikation: Insulin, Opiumtinktur, Cholspasminase.

1979 bis 1981 wiederholte Krankenhausaufenthalte wegen anhaltender Durchfälle, Gewichtsabnahme und krampfartiger Schmerzen im Unterbauch. Therapie: Pankreon-Granulat, Pankreon forte, Tagamet, Quantalan, Imodium, Cholspasminase, Hepamerz, Diabetesdiät 2 400 kcal. Der Verdacht auf Colitis wurde ausgeschlossen und die Enzymsubstitution abgesetzt. Im Januar 1982 wurden radiologisch Verkalkungen im Bereich des Pankreascorpus festgestellt.

Der Klinikaufenthalt Mitte 1982 erfolgte wegen folgender Beschwerden: dünnflüssige, fettreiche Durchfälle (500 - 1 000 g/24 h, 6 - 7 x/Tag) mit hohem Anteil an unverdautem Essen, verbunden mit kolikar-

tigen Schmerzen, Gewichtsabnahme, fast tägliches Erbrechen, Fettunverträglichkeit. Der 52jährige Patient, 170 cm groß, wirkte hager, gealtert und untergewichtig (49 kg). Medikation bei Einweisung: Insulin, Azulfidine, Antibiotika.

Diagnostik: Sonografie: Verkalkung und Nekrotisierung des Pankreasparenchyms im Kopf- und Schwanzbereich. CT: Kalzifizierungen und Pseudozysten im Kopfbereich. Der Xylosebelastungstest liegt mit 4,82 g/5 h im Normalbereich (Normal: >4,5 g/5 h). Hochpathologischer Pankreolauryltest: T/K-Quotient = 2,37 % (Normal: >30 %).

Diagnose: Z. n. Billroth-II-OP; Z. n. Milzexstirpation; Z. n. Cholezystektomie und Pankreasteilresektion; Cystojejunostomie; chronische Pankreatitis (Alkoholgenese) mit Pseudozysten im Kopfbereich; exokrine und endokrine PI; pankreatogene Diarrhoen; insulinpflichtiger Diabetes mellitus Typ II, Verdacht auf Leberzirrhose; Anastomositis; Anämie; Maldigestion und Malabsorption.

R. F., geb. 15.3.1928

Anamnese: 1951 erstmalig Bauchschmerzen, deren vermutete Ursache eine Pankreatitis war. Im gleichen

Jahr stationärer Aufenthalt wegen Rectotomia posteria. 1953 stationärer Aufenthalt wegen Analprolaps. 1956 und 1958 2 Dickdarmoperationen. Juli 1971 stationärer Aufenthalt zur Abklärung der Maldigestion: Stuhlgewicht ca. 700 g/ 24 h; Stuhlfett 110 g/24 h. Pathologischer ST-Test. Malabsorption wurde durch Xylosebelastungstest und Dünndarmbiopsie ausgeschlossen. Anschließend Sigmaresektion (30 cm) wegen Rectumprolaps und Einsetzen einer Beckenbodenplastik. Therapie bei Entlassung: Cotazym forte, Novodigal. Seit 1977 ist die chronisch kalzifizierende Pankreatitis bekannt (Alkoholgenese). Die Anfang 1980 durchgeführte Coloskopie war unauffällig. Im März 1983 wurden bei einer ambulanten Kontrolluntersuchung Schmerzen im Mittelbauch, Blähungen und unveränderte Steatorrhoe angegeben, weshalb stationäre Aufnahme erfolgte. 6 - 7 x täglich wurde fettiger, voluminöser Stuhl abgesetzt. Wegen Sphinkterschwäche kann der Stuhl nicht gehalten werden. Der 183 cm große Patient wog bei Aufnahme 82 kg. Medikation und Diät bei Einweisung: Cotazym forte, fettreiche Diät.

Diagnostik: Ultraschall: Multiple Verkalkungen im gesamten Pankreas. CT: Verkleinertes Pankreas mit Verkalkungen im gesamten Parenchym; kleine Pseudozyste am Kopf-Schwanz-Übergang. ST-Test: >85 %ige Ein-

schränkung der exokrinen Funktion; keine Bicarbonatsekretion nachweisbar. Magensaftanalyse: pH-Wert 7 - 8. PLT: in der substitutionsfreien Leerphase: T/K-Quotient = 4,99 %; am Ende der 2. Substitutionsphase: T/K-Quotient = 12,68 %.

Diagnose: Chronisch kalzifizierende Pankreatitis (Alkoholgenese), exokrine PI, Z. n. Sigmaresektion und Beckenbodenplastik, Hyperlipidämie Typ II a, manifester Diabetes mellitus (diätetisch einstellbar).

E. V., geb. 3.2.1937

Anamnese: Seit 1970 Auftreten von Magenschmerzen, die als Folge einer Gastritis erkannt wurden. Anfang 1973 ambulante Behandlung wegen wiederholter krampfartiger Schmerzen im Oberbauch und wäßriger bis breiiger Stühle. Anschließend stationärer Aufenthalt wegen Verdachts auf akute Pankreatitis und Gastritis. Anhand der Diagnostik (ST-Test: Bicarbonatsekretion = normal; Enzymsekretion = vermindert; Amylase im Serum und Urin erhöht; Magensaft hypoazid) wurde chronisch rezidivierende Pankreatitis (Alkoholgenese) festgestellt. Ende 1973 Whipple'sche OP wegen Papillencarcinom (= Hemipankreatektomie und Duodenektomie). Der bei der stationären Aufnahme diagnostizierte Ikterus verblaßte

nach der Operation. Bei ambulanter Kontrolluntersuchung Anfang 1974 waren keine Zeichen einer Maldigestion erkennbar; Amylase im Serum und Urin normal.

Von 1978 - 1981 wurden ambulant erhöhte Leberenzymwerte und Lebervergrößerung festgestellt. Ende 1981 stationärer Aufenthalt zur Abklärung der exokrinen Pankreasfunktion. Trotz pathologischem PLT (T/K-Quotient = 5,4 %) war keine Einschränkung der Verdauungsfunktion erkennbar.

Im März 1983 operative Entfernung des nekrotisierenden Pankreasgewebes. PLT = 12,1 %. Latenter Diabetes wurde postoperativ nachgewiesen. Bei der ambulanten Kontrolluntersuchung im August 1983 war der Patient beschwerdefrei. Medikation: MCT-Diät, Kreon, das der Patient im September absetzte.

Die stationäre Aufnahme im Oktober 1983 diente der Abklärung der exokrinen Pankreasfunktion wegen Gewichtsverlust (5 kg in 2 Monaten). Der 193 cm große Patient wog 63 kg, war beschwerdefrei und setzte 1 x täglich 150 - 250 g geformten Stuhl ab.

Diagnostik: Ultraschall: Kein Hinweis auf Zysten und Verkalkungen im Corpus- und Schwanzbereich des Pankreas. Histologisch wurde geringgradige chroni-

sche Gastritis des Restmagens nachgewiesen. PLT am Ende der 2. Substitutionsphase:T/K-Quotient = 14,8%, deutet auf Einschränkung der exokrinen Funktion hin. Magensaftanalyse: Hypochlorhydrie. Evokationstest mit Sekretin: Trypsin-Normalwerte im Serum.

Diagnose: Z. n. Whipple'scher OP, akute nekrotisierende Pankreatitis (Alkoholgenese), latenter Diabetes mellitus.

b) Krankengeschichten der Patienten des 1. Prüfplanes

H. W., geb. 25.10.1925

Anamnese: 1944 Hepatitis. 1959 B-II-Operation wegen rezidivierender Ulcera ventriculi. 1960/61 offene Tbc. 1963 - 1965 mehrere Gallenblasenentzündungen. Seit 1964 Diabetes mellitus bekannt. Seit Anfang 1976 hypoglykämische Zustände, die im August 1976 zur stationären Aufnahme führten. Diagnose: Leberparenchymschaden, Cholestase, erhöhte Leberenzyme, Verschlußikterus. Einstellung des insulinpflichtigen Diabetes. Exokrine PI, verbunden mit Maldigestion, als Folge chronischer Pankreatitis (Alkoholgenese). Radiologisch wurden Verkalkungen im Pankreaskopfbereich festgestellt. 1979 Krankenhausaufenthalt in Ulm wegen Abklärung der hochgradigen Verdauungs-

insuffizienz. Der Röntgenbefund zeigte im gesamten Pankreas Verkalkungen und Entzündungen. Malabsorption wurde durch normalen Schilling- und Xylosebelastungstest ausgeschlossen. ST-Test: totale exokrine PI (Bicarbonatsekretion massiv erniedrigt, Enzyme nur in Spuren im Duodenalsekret nachweisbar). Die Beschwerden des Patienten, Gewichtsabnahme, schwierige Einstellbarkeit des Diabetes, Steatorrhoe mit hoher Stuhlfrequenz, wurden der Maldigestion zugeschrieben. Therapie: Pankreon forte, Insulin, Diabetesdiät. 3 kg Gewichtszunahme bei anschließender stationärer Nachbehandlung in Freudenstadt.

1981 stationäre Aufnahme wegen 3 kg Gewichtsverlusts in 6 Wochen. Sonogramm: Verkalkungen im Pankreaskopf. Im Stuhl wurden Fett und Muskelfasern nachgewiesen. Durch Überwachung von Therapie und Diät erfolgte 3 kg Gewichtszunahme. Es wurde alkoholbedingte Kardiomyopathie und Polyneuropathie festgestellt. Ergänzende Therapie mit Lanitop.

Der stationäre Aufenthalt Ende 1981 in der Uniklinik Ulm erfolgte zur Insulineinstellung am "Künstlichen Pankreas". Der 175 cm große Patient wog zu Beginn der Studie 56 kg. Es lag Steatorrhoe vor mit täglichem Stuhlgewicht von 800 - 900 g und einer Stuhlfrequenz von 4 - 6 x täglich. Keine weitere

Diagnostik.

Diagnose: Insulinpflichtiger Diabetes mellitus, totale exokrine PI bei chronischer Pankreatitis (Alkoholgenese), alkohol- und diabetesbedingte Polyneuropathie, Leberparenchymschaden (Alkoholgenese), AVK, Z. n. B-II-OP.

E. E., geb. 30.6.1939

Anamnese: Nach Darminfektion in Afrika 1964 war der Patient 1 Jahr krank und litt seitdem unter Oberbauchbeschwerden. 1973 erstmalige "Pankreatitis"-Diagnose. 1977 Drainage-Operation wegen Pankreaszyste. 1979 Entfernung der Gallenblase wegen Entzündung. 1981 vermehrte postprandiale Oberbauchschmerzen. Juni 1981 Pankreaticojejunostomie wegen chronischer sklerosierender Pankreatitis (Alkoholgenese). Therapie: Tagamet, Antacida.

Stationäre Aufnahme Ende 1981 wegen andauernder Oberbauchschmerzen nach dem Essen und Überprüfung der Pankreasfermentsubstitution. Es wurde ca. 3 x täglich fettiger, voluminöser Stuhl (200 - 500 g) abgesetzt. Der untergewichtige, 175 cm große Patient wog bei Aufnahme 59 kg. Medikation bei Einweisung: Pankreon forte, Riopan Gel, Dolo-Buscopan.

Diagnostik: PLT: 21,2 %, ST-Test: geringe Einschränkung der exokrinen Funktion. Sonogramm: Verkalkung im Pankreasparenchym. Es wurde eine Refluxoesophagitis 2. - 3. Grades festgestellt.

Diagnose: Z. n. Pankreaticojejunostomie, chronisch sklerosierende Pankreatitis (Alkoholgenese), exokrine PI, Hyperlipoproteinämie Typ IV, Gastritis Oesophagitis 2. - 3. Grades.

R. G., geb. 9.9.1938

Anamnese: Seit dem 17. Lebensjahr Magenbeschwerden. Zwischen 1958 und 1968 Auftreten von 8 - 10 Magenulcera, die 1968 zur B-II-Operation führten wegen Fehlschlagen der konservativen Behandlung. Danach war der Patient beschwerdefrei. Seit 1973 täglicher Alkohlgenuß. 1978 trat erstmalig Druckgefühl im Magen und Oberbauch auf. 1980 2 stationäre Aufenthalte in der Uniklinik Ulm wegen pankreatischer Schübe akut rezidivierender Pankreatitis und Pleuraergüssen. Sonografisch wurde im Oktober 1980 eine große Pankreaszyste festgestellt. Ende November 1980 erfolgte erneute stationäre Aufnahme wegen Oberbauchschmerzen. Der 168 cm große Patient hatte seit 1979 12 kg an Gewicht verloren (62 - >50 kg). Unter En-

zymsubstitution wurde 1 - 2 x täglich geformter Stuhl abgesetzt, 300 - 670 g. Medikation bei Einlieferung: Pankreon forte, Buscopan, Antacida.

Diagnostik: Erhöhte Serumamylasewerte, die sich innerhalb von 10 Tagen normalisierten. Leberenzyme leicht erhöht. ERCP: entzündliche Herde im Schwanz- und Corpusbereich des Pankreas. Sonogramm: Zystische Bezirke im Schwanzbereich, die bei Entlassung nicht mehr nachweisbar waren. Unter Normalkost Gewichtszunahme auf 53,3 kg. Medikation bei Entlassung: Pankreon forte, Gastrozepin, Gelusil-Lac.

Die stationäre Einlieferung im Dezember 1981 erfolgte wegen Schwächegefühl und Oberbauchschmerzen bei Diätfehlern (Pankreas-Diät 5). Der Patient gibt Alkoholkarenz an seit Juli 1980. Der 168 cm große Patient wog 54,4 kg. Es wurde 1 x täglich ein geformter Stuhl (160 - 350 g) abgesetzt.

Diagnostik: Im Sonogramm waren keine Pankreaszysten nachweisbar. PLT: 22,5 % T/K-Quotient bedeutet leichte Funktionseinschränkung.

Diagnose: Chronisch rezidivierende Pankreatitis (Alkoholgenese), Z. n. B-II-Operation.

G. M., 9.5.1938

Anamnese: Von 1957 bis 1961 hat der Patient täglich 1 - 1,5 l Most getrunken. 1961 Auftreten einer Hepatitis epidemica durch Schlachten eines infizierten Kalbes. Die in der Folge auftretenden Oberbauchschmerzen wurden auf die Lebererkrankung zurückgeführt. 1963 B-II-Operation wegen rezidivierender Duodenalulcera. 1/2 Jahr postoperativ traten Schmerzen im Mittelbauch auf. 1967 wurde chronische Pankreatitis diagnostiziert. Von 1964 - 1981 mehrmalige Krankenhausaufenthalte wegen starker Schmerzen, vor allem nach Nahrungsaufnahme, und Durchfällen. Im Mai 1981 stationäre Einweisung wegen akuten Schubs einer Pankreatitis. Im Pankreasschwanzbereich wurde operativ ein Tumor entfernt. Im August 1981 stationäre Aufnahme in der Uniklinik Ulm wegen anhaltender Schmerzen. Im CT wurden intra- und extrapankreatische Pseudozysten festgestellt. Eine Operation lehnte der Patient ab. Im Dezember 1981 erneut stationäre Aufnahme zur Abklärung der exokrinen Pankreasfunktion wegen Diarrhoe und 20 kg Gewichtsabnahme seit 1979. Hoher Analgetikaverbrauch.

Diagnostik: Pathologischer PLT = 5,05 % T/K-Quotient; Evokationstest mit Sekretin: Trypsinanstieg im Serum, der ebenfalls eine hochgradige Funktions-

einschränkung anzeigt. Medikation bei Entlassung: Pankreon 700, Pankreasdiät und MCT.

Die Einweisung im Januar 1982 erfolgte wegen kolikartiger Schmerzen. Medikation bei Aufnahme: Pankreon forte, Antacida, Paractol, Valoron N, Enzynorm forte, Buscopan comp., Valium, Dolantin. Der 170 cm große Patient wog 68 kg. Es wurde 1 x täglich geformter Stuhl (100 - 150 g) abgesetzt.

Diagnostik: CT: extrapankreatische Pseudozysten. ERCP: schwerste CP mit deutlichen Veränderungen im Schwanz- und Kopfbereich des Pankreas. Pseudozysten im Schwanzbereich. Ultraschall: Pankreaskopf und Leber vergrößert.

Diagnose: Z. n. B-II-Operation, chronisch rezidivierende Pankreatitis (Alkoholgenese) mit Pseudozysten, exokrine PI, chronische Oberflächengastritis.

D Stuhlanalysen

a) Stuhlsammeln und Aufbewahren

Bei unserem Prüfplan wurde während des gesamten Untersuchungszeitraumes der Stuhl täglich über 24 Stunden gesammelt und analysiert.

Wir wählten die Abgrenzung des Stuhls nach Zeit (239). Die Werte des 1. Tages jeder Prüfphase wurden von der Betrachtung ausgeschlossen (= Adaptation).

Als Sammelbehälter dienten 2 l-Polyethyleneimer (Fa. Lüsebrink, 5884 Halver) mit Schnappdeckel. Der gefüllte, verschlossene Eimer wurde gewogen und das 24 h-Stuhlgewicht ermittelt durch Abzug des Leergewichtes von Eimer und Deckel. Der Stuhl wurde in dem Sammelgefäß unter dem Abzug mit einem Ultra-Turrax T 45 (IKA-Werk, Stauffen) mit einer Geschwindigkeit von ca. 7000 U/Min. homogenisiert. Homogenisierungsversuche mit Propeller-Rührer hatten zu unbefriedigenden Ergebnissen geführt.

Ca. 10 g des homogenisierten Stuhls wurden in ein 26 ml-Plastikgefäß (Fa. Sarstedt, 5223 Nümbrecht) mit Schnappdeckel eingebracht und bei - 20 Grad C

tiefgefroren. Der restliche Stuhl wurde mit dem Eimer verworfen. Konnte aus organisatorischen Gründen der 24 h-Stuhl nicht unmittelbar nach dem Sammeln homogenisiert werden, so wurde er in dem Sammelgefäß tiefgefroren und nach 2 - 3 Tagen, nach dem Auftauen, homogenisiert. Maximal 3 Tage nach dem Einfrieren wurde in der aufgetauten Stuhlprobe die Fettanalyse durchgeführt.

b) Prinzip des Analysenganges

Der Stuhlfettgehalt gilt als aussagekräftiger Parameter für den Therapieerfolg einer Pankreasenzymsubstitution. Wir entwickelten eine Variation der van-de-Kamer-Methode B, welche die getrennte Erfassung der als Na-Salze vorliegenden freien Fettsäuren und der Fettsäureester erlaubt.

Unser Analysengang beruht auf folgendem Prinzip: Im wäßrigen, alkalischen Milieu, pH = 10, werden die unveresterten Fettsäuren unter Salzbildung in Na-Seifen überführt. Durch Ansäuern werden die FS wieder freigesetzt und nach Extraktion mit Petrolether titriert.

Die übrigen Lipide (Tri-, Di- und Monoglyceride, Sterinester, Sterine, Phospholipide, Kohlenwasser-

stoffe) werden mit Petrolether extrahiert und nach Abdampfen des Petrolethers der alkoholischen, alkalischen Verseifung unterworfen. Die durch Ansäuern freigesetzten FS werden nach Extraktion mit Petrolether durch Titration bestimmt.

Die nicht verseifbaren Lipide werden in Petrolether aufgenommen und gravimetrisch bestimmt.

c) Analysenvorschrift

1. Reagenzien

Ethanol 96 % Merck 8052

0,1 N-ethanol. Kaliumhydroxidlösung Merck 9115

Kalilauge 33 % (g/g) hergestellt aus

Kaliumhydroxid in rotulis p.A. Merck 5033

Natriumcarbonat p.A. Merck 6398

Natriumhydrogencarbonat p.A. Merck 6329

Natriumsulfat, HAB 1, getrocknet

Petroleumbenzin 60^0 - 80^0 C Baker 8116

Phenolphthaleinlösung, ethanol. Merck 7227

Pufferlösung pH = 10 (Herstellungsvorschrift siehe c) 4.)

Salzsäure 25 % p.A. Merck 316

Spezial-Indikatorstäbchen pH 6,5 - 10,0 Merck 9543

Spezial-Indikatorstäbchen pH 7,5 - 14
Merck 9532

Triolein Fluka AG 92859

Universalindikator pH 0 - 14 Merck 9535

2. Geräte

Exsikkator mit Blaugel

Eisbad

Reihengasbrenner, 6-fach, mit 6 Stativen

Ultra Turrax T 45 (IKA-Werk, Stauffen)

Wasserbad elektrisch mit Thermostat (Fa. Laktotherm-Elektronik)

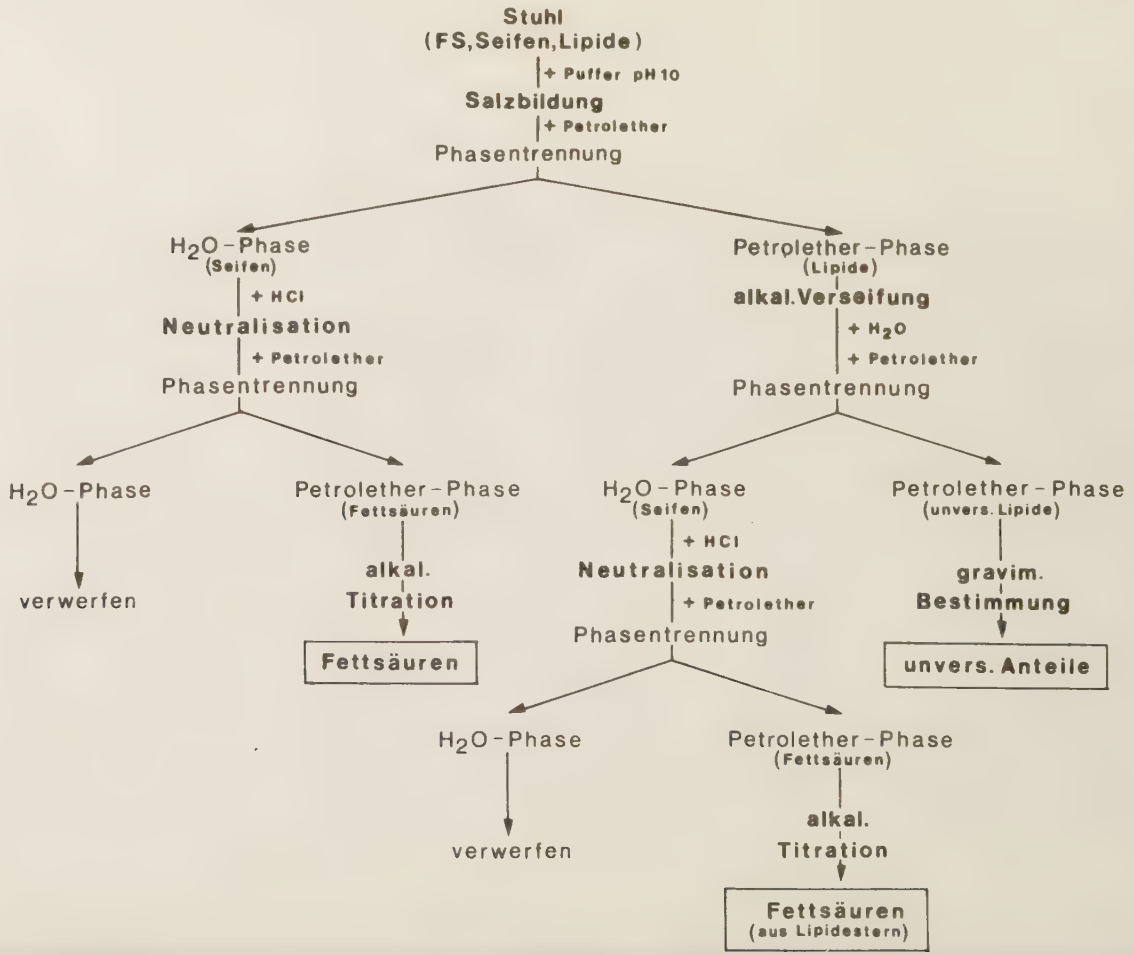
3. Analysengang zur Stuhllipiduntersuchung (Abb.5)

auf 3.1. Nichtveresterte Fettsäuren

3.2. Lipoide und Neutralfett

3.3. Unverseifbare Anteile

Vorbemerkung: Alle Schliffe (Stopfen, Kühler sowie Hahnküken) müssen ungefettet sein!


Stuhl
(FS,Seifen,Lipide)
+ Puffer pH 10
Salzbildung
+ Petrolether
Phasentrennung
H2O-Phase
(Seifen)
+ HCl
Neutralisation
+ Petrolether
Phasentrennung
Petrolether-Phase
(Lipide)
alkal.Verseifung
+ H2O
+ Petrolether
Phasentrennung
H2O-Phase
verwerfen
Petrolether-Phase
(Fettsäuren)
alkal.
Titration
Fettsäuren
H2O-Phase
(Seifen)
+ HCl
Neutralisation
+ Petrolether
Phasentrennung
Petrolether-Phase
(unvers. Lipide)
gravim.
Bestimmung
unvers. Anteile
H2O-Phase
verwerfen
Petrolether-Phase
(Fettsäuren)
alkal.
Titration
Fettsäuren
(aus Lipidestern)

3.1. Nichtveresterte Fettsäuren

In ein 80 ml Zentrifugenglas mit Schliff, welches in einem 100 ml Becherglas steht, werden etwa 1,5 g homogenisierter Stuhl genau eingewogen (0,000 g).

Der Stuhl wird mit 10,0 ml Pufferlösung (pH = 10) versetzt, das Zentrifugenglas mit dem Stopfen verschlossen und 2 Minuten kräftig geschüttelt, bis sich der Stuhl in der Pufferlösung homogen verteilt hat. Der pH-Wert muß geprüft werden: er muß mindestens 10 betragen. Die Mischung wird mit 25,0 ml Petrolether (60 - 80 Grad C) versetzt und 1 Minute lang kräftig geschüttelt.

Dann wird die Mischung - ohne Stopfen - 5 Minuten lang mit 3 000 U/Min. zentrifugiert.

Das Zentrifugenglas wird in den Zentrifugenglasständer gestellt, der überstehende Petrolether sorgfältig abpipettiert und in einen 250 ml Erlenmeyerkolben mit Schliff gegeben, der sogleich mit dem Stopfen verschlossen wird. Dieser Vorgang (Zugabe von 25,0 ml Petrolether, Schütteln, Zentrifugieren, Abpipettie-

ren) wird 2 x wiederholt. (Petroletherphase = 75 ml). Der verschlossene Kolben (II) wird beiseite gestellt. Diese Petroletherphase wird dann nach 3.2 weiterverarbeitet.

Der Zentrifugenglasständer, in welchem das Zentrifugenglas mit der verbleibenden Wasserphase steht, wird in ein Eisbad gestellt. Das Eis muß bis 1 cm über den Meniskus der Wasserphase reichen. Nach Zugabe von 5 ml Salzsäure 25 % wird das Glas verschlossen und 1 Minute kräftig geschüttelt. Der pH-Wert muß 1 - 2 betragen. Die Mischung wird dann im Eisbad 10 Minuten stehengelassen.

Nach Zusatz von 25,0 ml Petrolether (60 - 80 Grad C) wird 1 Minute kräftig geschüttelt und anschließend - ohne Stopfen - 5 Minuten mit 3 000 U/Min. zentrifugiert.

10,0 ml der überstehenden Petroletherschicht werden in einen 100 ml Erlenmeyerkolben abpipettiert. Nach Zugabe von 0,2 ml ethanolischer Phenolphthaleinlösung wird mit 0,1 N-ethanolischer Kaliumhydroxidlösung tropfenweise unter Umschütteln mittels einer 10 ml Feinbürette bis zum Farbumschlag von farblos

nach rosa oder von hellgelb nach orangerot titriert.

3.2. Lipoide und Neutralfette:

Die Petroletherphase in dem Schliff-Erlenmeyerkolben (II) wird nach Zugabe eines Siedesteinchens auf dem Wasserbad unter dem Abzug zur Trockne eingedampft. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur werden 10 ml Kaliumhydroxid-Lösung 33 % und 40 ml Ethanol 96 % hinzugefügt und der Kolben leicht umgeschwenkt.

Diese Mischung wird unter Rückfluß auf kleiner Flamme 20 Minuten lang ab Siedebeginn gekocht. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird der Kolben 5 Minuten in ein Eisbad gestellt.

Nach Zugabe von 10 ml Wasser und 25,0 ml Petrolether und kurzem Umschwenken wird diese Mischung in einen 250 ml Scheidetrichter mit Teflonküken überführt und mit III gekennzeichnet. Der Kolben wird 2 x mit je 5 ml Wasser nachgespült; die Waschflüssigkeiten werden zur Mischung im Scheidetrichter gege-

ben. Nach leichtem Umschwenken wird der Scheidetrichter III zur vollständigen Phasentrennung über Nacht stehengelassen. Der Hahn des Scheidetrichters wird dazu festgeschraubt, damit eventuelles Heraustropfen verhindert wird.

Am nächsten (zweiten) Tag wird die Wasserphase vollständig in einen 250 ml Erlenmeyerkolben mit Schliff abgelassen. Der Kolben wird in ein Eisbad gestellt. Nach Zugabe von 10 ml Salzsäure 25 % wird 1 Minute lang kräftig geschüttelt. Der pH-Wert der Lösung muß 1 - 2 betragen. Dann wird der Kolben 10 Minuten im Eisbad stehengelassen.

Anschließend wird die Mischung in einen zweiten Scheidetrichter (II) überführt. Der Kolben wird 2 x mit je 5 ml Wasser ausgespült und die Waschflüssigkeiten werden zur Mischung im Scheidetrichter (II) gegeben. Die Mischung wird mit 25,0 ml Petrolether versetzt. Der Scheidetrichter (II) wird verschlossen und 1 Minute lang kräftig geschüttelt. Nach 30 Minuten wird die Wasserphase vollständig in ein Becherglas abgelassen und beiseite gestellt. Sie kann am Ende der Be-

stimmung verworfen werden.

Zu der im Scheidetrichter (II) verbleibenden Petroletherphase wird 1 Spatelspitze getrocknetes Natriumsulfat gegeben. Nach leichtem Schütteln wird der Scheidetrichter (II) über Nacht stehengelassen.

Am nächsten (dritten) Tag werden sorgfältig 10,0 ml der Petroletherphase im Scheidetrichter (II) in einen 100 ml Erlenmeyerkolben abpipettiert (ohne Natriumsulfat mit zu erfassen!). Nach Zugabe von 0,2 ml ethanol. Phenolphthaleinlösung wird mit 0,1 N-ethanol. Kaliumhydroxidlösung tropfenweise unter Umschütteln mittels einer 10 ml Feinbürette bis zum Farbumschlag von farblos nach rosa oder von hellgelb nach orangenrot titriert.

3.3. Unverseifbare Anteile:

Am zweiten Tag wird zu der im Scheidetrichter (III) verbliebenen Petroletherphase nach dem Ablassen der Wasserphase 1 Spatelspitze getrocknetes Natriumsulfat gegeben. Nach leichtem Schütteln wird der Scheidetrichter über Nacht stehengelassen.

Am nächsten (dritten) Tag wird die Petrolätherlösung durch einen Glassintertiegel (Porosität 3) in eine auf die 4. Dezimale gewogene Abdampfschale aus Glas abgesaugt. Der Petrolether wird auf dem Wasserbad unter dem Abzug abgedampft. Die Abdampfschale wird nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur über Nacht in einen Exsikkator gestellt.

Am darauffolgenden (vierten) Tag wird die Abdampfschale mit den unverseifbaren Anteilen genau gewogen (0,0000 g).

Auswaage Z_1 = Gramm unverseifbare Anteile in Q Gramm Stuhl

Q = Stuhleinwaage in Gramm

Umrechnung auf 100 g Stuhl:

$$Z_2 = \frac{\text{g unvers. Anteile x 100}}{Q} = \frac{Z_1 \times 100}{Q}$$

= Gramm unvers. Anteile in 100 g Stuhl

Berechnung der unverseifbaren Anteile im Tagesstuhl (24 h):

$$Z_3 = \frac{\text{g unvers. Anteile/100 g} \times G}{100} = \frac{Z_2 \times G}{100}$$

= Gramm unvers. Anteile im 24 h-Stuhl

G = Tagesstuhlgewicht in Gramm

Volumenangaben:

10 ml bedeutet: abmessen mit einem Meßzylinder

10,0 ml bedeutet: abmessen mit einer Vollpipette

Mengenangaben:

0,00 bzw. 0,000 g bzw. 0,0000 g bedeutet: genau abwiegen mit einer Analysenwaage bis auf die 2. bzw. 3. bzw. 4. Dezimale

Wasser:

unter "Wasser" ist destilliertes Wasser zu verstehen, welches der Monographie "Aqua purificata" Ph. Eur. I entspricht.

Anmerkungen:

Pufferlösung:

Für die Salzbildung wurde ein Puffer mit pH 10 gewählt, obwohl in diesem schwach alkalischen Milieu das Dissoziationsgleichgewicht zugunsten der undissoziierten Fettsäuren verschoben ist. Die Reaktion ist rückläufig. Erfolgte andererseits die Salzbildung mit einer starken Lauge, so bestünde die Gefahr, daß ein Teil der Neutralfette verseift wird.

Extraktionsmittel:

Petrolether wird als geeignetstes Extraktionsmittel für Lipide beschrieben (126,140, 142,144,146,156). Die Angaben über die Siedebereiche der verwendeten Petrolether sind unterschiedlich:
30 - 60 Grad C (126), 60 - 80 Grad C oder 40-60 Grad C (142), 40 - 60 Grad C (156), 60 - 80 Grad C (146). In eigenen Versuchen mußten wir mit Petrolether des Siedebereiches 40 - 60 Grad C Volumenverluste beim Zentrifugieren feststellen. Bei der Verwendung von höher

siedendem Petrolether (60 - 80 Grad C) trat kein Volumenverlust auf.

Normal-Lösung und Indikator:

Die Titration der Fettsäuren in Petrolether wird entweder mit 0,1 N-isobutanolischer Kalilauge und Thymolblau-Indikator (142,149) durchgeführt oder mit Phenolphthalein-Indikator und 0,1 N-ethanolischer Natronlauge (141,152,156) oder Kalilauge (144,145,155).

Eigene Stearinsäure-Bestimmungen mit 0,1 N-isobutanolischer Kalilauge und Thymolblau-Indikator wiesen unbefriedigende Ergebnisse auf wegen ungenauen Farbumschlags. Die Verwendung von 96 %igem Ethanol oder Diethylether anstelle von Petrolether brachte keinen schärferen Farbumschlag. Die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse war am besten mit Petrolether, Siedebereich 60 - 80 Grad C, 0,1 N-ethanol. Kaliumhydroxydlösung und Phenolphthalein-Indikator.

4. Herstellung der Pufferlösung pH = 10

(Na_2CO_3-$NaHCO_3$-Puffer aus "Documenta Geigy"

(247)).

Lösung "A": 0,1 M - Na_2CO_3 - Lösung, pH = 11,4

Natriumcarbonat (Merck 6398)	10,6 g
Aqua dest.	ad 1 000,0 ml

10,60 g Natriumcarbonat, genau gewogen, werden in einem 1 l-Meßkolben mit Wasser zu 1000,0 ml gelöst. Der pH-Wert der Lösung wird mit Spezial-Indikatorstäbchen geprüft; er muß 11,4 betragen.

Lösung "B": 0,1 M - $NaHCO_3$ - Lösung, pH = 6,92

Natriumhydrogencarbonat (Merck 6329)	8,40 g
Aqua dest.	ad 1 000,0 ml

8,40 g Natriumhydrogencarbonat, genau gewogen, werden in einem 1 l-Meßkolben mit Wasser zu 1 000,0 ml gelöst. Der pH-Wert der Lösung wird mit Spezial-Indikatorstäbchen geprüft; er muß 6,92 betragen.

Pufferlösung aus "A" und "B": pH = 10,0

$$x\ A + (100 - x)\ B = 100 \text{ Teile}$$

$$534 \text{ ml } A + \underbrace{(1\,000 - 534)}_{466 \text{ ml}}\ B = 1\,000{,}0 \text{ ml}$$

In einen 1 l-Meßkolben werden 534,0 ml der Lösung "A" gegeben und mit Lösung "B" zu 1 000,0 ml aufgefüllt. Es wird solange umgeschwenkt, bis die Lösung homogen ist. Dann wird nochmals mit Lösung "B" bis zur Eichmarke aufgefüllt.

5. Faktoreinstellung der 0,1 N-ethanol. Kaliumhydroxidlösung

In einen 100 ml Erlenmeyer-Weithalskolben werden genau 5,0 ml der 0,1 N-ethanol. Kaliumhydroxidlösung pipettiert. Nach Zugabe von 0,2 ml ethanol. Phenolphthaleinlösung wird mit 0,1 N-Salzsäure (mit bekanntem Faktor) mittels einer Feinbürette bis zum Farbumschlag von rosa nach farblos titriert.

$$F_{KOH} = F_{HCl} \times \frac{5}{A}$$

A = Verbrauch Milliliter 0,1 N-Salzsäure.

d) Berechnungsweise:

Das Gewicht der titrierten Fettsäuren wird bei den meisten volumetrischen Bestimmungsmethoden, z. B. der van-de-Kamer-Methode, mittels eines Faktors bestimmt (siehe II. B). Untersuchungen zeigten, daß sich der Analysenfehler, der aus der Unkenntnis der tatsächlichen Fettsäure-Molekulargewichte resultiert, durch die Methodik aufhebt (147). Daher haben wir die Faktoren 284,5 und 297 für die Berechnungen unserer Lipidfraktionen übernommen.

1. Berechnung der nichtveresterten Fettsäuren (siehe c) 3.1.):

$$x_1 = \frac{A \times F_{KOH} \times 284{,}5 \times 2{,}5 \times 100}{10\,000 \times Q}$$

$$= \frac{A \times F_{KOH} \times 7{,}1125}{Q}$$

= Gramm nichtveresterte Fettsäuren in 100 g Stuhl

A = Verbrauch Milliliter 0,1 N-ethanol. Kaliumhydroxidlösung

F_{KOH} = Faktor der 0,1 N-ethanol. Kaliumhydroxidlösung

Q = Stuhleinwaage in Gramm

284,5 = Molekulargewicht der Stearinsäure

2,5 = Umrechnungsfaktor für die Petrolether-phase; 10,0 von 25,0 ml werden titriert

Berechnung der nichtveresterten Fettsäuren im Tagesstuhl (24 h):

$$x_2 = \frac{\text{g nv. FS/100 g} \times G}{100} = \frac{x_1 \times G}{100}$$

= Gramm nichtveresterte Fettsäuren im 24 h-Stuhl

G = Tagesstuhlgewicht in Gramm

2. Berechnung der aus den Glyceriden freigesetzten Fettsäuren (siehe c) 3.2.):

$$y_1 = \frac{A \times F_{KOH} \times 7{,}1125}{Q}$$

= Gramm Fettsäuren in 100 g Stuhl

A = Verbrauch Milliliter 0,1 N-ethanol. Kaliumhydroxidlösung

F_{KOH} = Faktor der 0,1 N-ethanol. Kaliumhydroxidlösung

Q = Stuhleinwaage in Gramm

Umrechnung auf Glyceride (Neutralfett)

$$y_2 = \frac{A \times F_{KOH} \times 297 \times 2{,}5 \times 100}{10\,000 \times Q}$$

$$= \frac{A \times F_{KOH} \times 7{,}425}{}$$

= Gramm Fett in 100 g Stuhl

297 = Äquivalentgewicht von Tristearin

Berechnung der Glyceride im Tagesstuhl (24 h)

$$y_3 = \frac{\text{g Fett/100 g} \times G}{100} \quad \frac{y_2 \times G}{100}$$

= Gramm Fett im 24 h-Stuhl

G = Tagesstuhlgewicht in Gramm

e) Versuche mit Triolein

Zur Prüfung der Vollständigkeit der Verseifung wurden Versuche mit Triolein durchgeführt. Es wurden durchschnittlich 95 % des Triolein wiedergefunden.

Tab. 8 Wiederfindung von Triolein

Einwaage	Wiederfindung	
Triolein	unverest. FS	FS aus Glyceriden
0,119 g	0 %	95,43 %
0,193 g	0 %	91,26 %
0,198 g	0 %	95,98 %
0,199 g	0 %	95,04 %

IV. Ergebnisse und Diskussion

A Compliance von Patienten, Pflegepersonal und Ärzten

Unter Compliance versteht man das Ausmaß der Befolgung von ärztlichen Anordnungen, medikamentösen, diätetischen etc., durch den Patienten (16,248,249). Die Medikamentencompliance streut um eine Rate von 50 % (248,250).

Voraussetzung für den Erfolg der vorliegenden klinischen Studie war eine gute Compliance der Patienten, aber auch des Pflegepersonals und der Ärzte. Trotz täglicher Anwesenheit auf der Station und intensiver Beratung mit Patienten, Pflegepersonal und Ärzten wurden Fehler festgestellt. Fehler, die nicht mehr korrigiert werden konnten, führten zum Abbruch oder zur Verlängerung der Studie.

a) Patienten-Compliance

Für die Akzeptanz von ärztlichen Anordnungen durch den Patienten sind folgende Faktoren wesentlich:

von Seiten des Arztes: Freundlichkeit, Ernstnehmen, Zuhören, ausgiebige Beratung, Überzeugtsein von der Wirksamkeit der Therapie.

von Seiten des Patienten: realistische Einschätzung der Krankheit,zurückliegende positive Krankheitserfahrungen, Bildungsgrad, Vertrauensverhältnis zum Arzt, positive Aufklärung durch Arzt und Medien, Stellenwert der Krankheit, subjektives Beschwerdeempfinden, Alter (248,250).

Von manchen Autoren wird über gute medikamentöse Compliance von PI-Patienten berichtet, da beim Absetzen der Therapie Verschlechterung des Befindens eintrat (4,8,18). Die Compliance von PI-Patienten im Verlauf von klinischen Vergleichsstudien konnte verbessert werden durch Reduktion der Tablettenzahl infolge höheren Enzymgehaltes pro Tablette (35,176).

Unsere eigenen Beobachtungen bestätigen die Bedeutung der genannten Faktoren.

Positive Faktoren:

1. Ängstliche, unsichere und mißtrauische Patienten konnten durch tägliche intensive Beratung, Zuhören und Eingehen auf ihre Krankheit von der Notwendigkeit der Therapiestudie und der exakten Einhaltung der Untersuchungsbedingungen überzeugt werden.

2. Besserung der Beschwerden - z. B. Abnahme des Stuhlgewichtes und der Stuhlfrequenz, Beseitigung von Blähungen und Schmerzen - und des subjektiven Wohlbefindens überzeugte die Patienten von der Wirksamkeit der Medikation und führte zu guter Kooperation. Besonderes Interesse an der Untersuchung war bei Patienten erkennbar, welche nach mehreren erfolglosen Therapieversuchen erstmalig einen spürbaren Behandlungserfolg erlebten.

3. Die Größe der Tabletten und die pro Mahlzeit verabreichte Anzahl wurde von den meisten Patienten akzeptiert.

4. Jüngere Patienten befolgten die Anweisungen für den Studienverlauf schneller und bedingungsloser als ältere.

Compliance-Fehler:

1. Wegen Kostumstellung von 5 häuslichen fettreichen Mahlzeiten auf 3 Mahlzeiten Studiendiät hatte ein Patient Hunger. Die unerlaubte, fettreiche Nahrungszufuhr (Leberkäsesemmel), welche an erhöhten Stuhllipidwerten erkennbar war, wurde auf Befragen zugegeben.

2. Manche Patienten lehnten die Studiendiät ab und aßen Speisen, die von Angehörigen in die Klinik gebracht wurden. Die Studie mußte in 2 Fällen abgebrochen werden.

3. Bei einigen langjährigen PI-Patienten, die sich subjektiv wohl fühlten und nicht bettlägerig waren, konnte Ausgehen in den Klinikpark oder in die Stadt nicht verhindert werden. Unerlaubter Genuß von Alkohol oder Kuchen wurde am veränderten Aussehen oder BZ-Anstieg festgestellt.

4. Bei Patienten mit diabetogener oder alkoholbedingter Polyneuropathie war die Compliance besonders schlecht. In der Literatur wird eine Compliancerate von ca. 40% bei Alkohol- und Nikotinabusus angegeben (248). Trotz Versicherung, zwischen den 3 Hauptmahlzeiten keine Nahrung zu sich zu nehmen, wurde z. B. ein Patient von einer Pflegekraft kuchenessend im Café gesehen. Bei einem anderen Patienten mußte die korrekte Tabletteneinnahme angezweifelt werden, da die Stuhlfettwerte während der Therapie keine Veränderung zeigten.

5. Patienten, die die Klinik stundenweise verließen, setzten unterwegs Stuhl ab. Die Studie mußte verlängert oder abgebrochen werden.

b) Non-Compliance von Pflegepersonal und Ärzten

1. Die Anweisung zum Sammeln und Aufbewahren des Patientenstuhls wurde bei Schichtwechsel nicht weitergegeben. Trotz Eintragung im Krankenblatt wurde das Stuhlsammeln beendet oder gesammelter Stuhl verworfen.

2. Das tägliche Bereitstellen des Stuhlsammelbehälters wurde vergessen. Der Patient setzte den Stuhl in dem Behälter des Vortages ab oder sammelte nicht.

3. Durch Übertragungsfehler im Krankenblatt wurde die Tabletteneinnahme abgesetzt.

4. Die Reihenfolge der Tabletteneinnahme - Tü-Tabletten und Vgl-Tabletten - wurde beim Vorbereiten der täglichen Tablettenration verwechselt, trotz korrekter Eintragung ins Krankenblatt.

5. Die Dosis beider Tabletten wurde für die tägliche Einnahme vorbereitet: 3 x täglich 4

Tü-Tabletten und 2 Vgl-Tabletten statt 4 Tü-Tabletten.

6. Das Umsetzen der Tabletten am Ende der 1. Medikationsperiode wurde vergessen, trotz Eintragung im Krankenblatt.

7. Die Leerphase zwischen 2 Medikationsperioden beim 1. Prüfplan erwies sich als compliance-unfreundlich: der Beginn der 2. Therapiephase nach der behandlungsfreien Periode wurde vergessen.

8. Der ausgefüllte Beschwerdebogen wurde bei der Entlassung des Patienten nicht einbehalten.

9. Auf ärztliche Anordnung wurden diagnostische Untersuchungen durchgeführt, z. B. verbunden mit Abführmittelgabe oder Ausfall einer Mahlzeit, ohne Information der Studienleiterin.

10. Wegen Bettenmangel wurde 1 Patient 2 Tage vor Studienende entlassen - trotz Besprechung der Studienleiterin mit dem Arzt am Vorabend. Die telefonische Information erfolgte durch den Arzt nach Entlassung des Patienten.

11. Stationsärzte anderer Fachrichtungen mußten von

der Notwendigkeit des Klinikaufenthaltes für die Therapieeinstellung der nichtbettlägerigen PI-Patienten überzeugt werden.

Die Fehler des Pflegepersonals konnten korrigiert werden. Die Fehler der Patienten führten zur Verlängerung oder zum Abbruch der Studie.

B Zusammensetzung der Stuhllipide von Probanden ohne gastroenterologische Erkrankungen ("Normale")

In Tab. 9 sind die Ergebnisse der Lipidanalysen, Mittelwerte und Standardabweichungen und die prozentuale Verteilung der Lipidfraktionen aus 23 Analysen von 7 Patienten dargestellt.

Der mittlere Gesamtlipidgehalt liegt mit 2,10 g/24 h (s=2,75) im unteren Normalbereich. Es werden Tagesstuhlfettwerte von 4,21 - 21,6 g (229) und 1 - 7 g (73) beschrieben.

Von den genannten Autoren wird folgende %-Verteilung der Lipidfraktionen angegeben:

Triglyceride 10 - 20 %, freie Fettsäuren 34 - 37 %, Sterine und Sterinester ca. 49 %, Phospholipide 6 - 8 % (229) und Glyceride 10 - 15 %, freie Fettsäuren 60 %, unverseifbare Anteile 30 % (73).

Die Zusammensetzung der Lipidfraktionen und der Stuhlfettgehalt von Gesunden hängen weitgehend von der zugeführten Nahrung ab.

C Zusammensetzung der Stuhllipide von Patienten mit exokriner Pankreasinsuffizienz

In Tabelle 10 sind die Ergebnisse der Lipidanalysen, Mittelwerte und Standardabweichungen und die prozentuale Verteilung der Lipidfraktionen aus 24 Analysen von 14 Patienten dargestellt.

Der mittlere Gesamtlipidgehalt ist pathologisch erhöht: 26,76 g/24 h (s=19,25). Die Einzelwerte zeigen eine weite Streuung von minimal 7,45 g bis maximal 90,15 g/24 h.

Die Minimal- und Maximalwerte der Lipidfraktionen stellen sich so dar:

	minimal	maximal
unveresterte FS:	5,13 g	25,62 g
Glyceride:	0,18 g	28,93 g
unverseifbare Anteile:	0,29 g	4,69 g

Die prozentuale Verteilung der Fraktionen unterscheidet sich deutlich von den Werten der "Gesunden". FS-Anteil und Glycerid-Anteil sind erhöht. Die Untersuchung des "fäkalen Lipidmusters" (229) von PI-Patienten ergab folgende Resultate:

Freie Sterine 22,7 % (s=2,54), Sterinester 6,9 % (s=1,52), Triglyceride 14,9 % (s=3,20), freie FS 52,5 %

Tab. 9 Mittelwerte, Standardabweichungen (g/24 h), %-Verteilung der Lipidfraktionen im 24 h-Stuhl von "Normalen" (n = Analysenzahl)

Fraktionen	$\bar{x}$ (n - 23)	s	%
Unveresterte FS	0,98	0,73	44,75
Lipidester	0,03	0,49	13,70
Unverseifbare Anteile	0,73	1,44	33,33
Gesamtlipide	2,19	2,75	100,00

Tab. 10 Mittelwerte, Standardabweichungen (g/24 h), %-Verteilung der Lipidfraktionen im 24 h-Stuhl von PI-Patienten (n = Analysenzahl)

Fraktionen	$\bar{x}$ (n = 24)	s	%
Unveresterte FS	11,53	6,19	49,94
Lipidester	11,64	16,04	42,81
Unverseifbare Anteile	1,97	2,07	7,25
Gesamtlipide	27,19	19,25	100,00

(s=3,54), Phospholipide 3,0 % (s=1,16).

Als Ursache für die große Streubreite der Lipidwerte unserer Patienten kann die Verschiedenartigkeit der Krankheitsbilder angesehen werden. Bei allen Patienten liegt eine diagnostisch gesicherte exokrine PI vor, deren Schweregrad von Begleiterkrankungen mitbestimmt wird.

D **Ergebnisse**

a) Einzelergebnisse der Patienten des 2. Prüfplanes

Der 1. Tag jeder Periode wird von der Betrachtung ausgeschlossen (= Adaptation).

1. E. B., geb. 25.5.1947 (Abb. 6)

Der Stuhl des 11. und 12. Tages mußte verworfen werden wegen mangelnder Compliance.

Stuhlgewicht, Stuhlfrequenz, Aussehen:

Unter der Einnahme der Tü-Tabletten wird der in der Leerphase gelblich, fettige, flüssige Stuhl mittelbraun und leicht geformt. Die Frequenz sinkt von 2 - 4 x täglich auf 1 - 2 x täglich ab. Unter der Vgl-Tabletten-Gabe wird der 2 x täglich abgesetzte Stuhl gelblich und flüssig. Das in der Vorperiode erhöhte Stuhlgewicht bleibt während der Medikationsperioden unverändert (200 - 380 g). Nach Absetzen der Therapie steigen Stuhlgewicht (ca. 490 g/24 h) und Stuhlfrequenz (4 x/die) an.

Unveresterte Fettsäuren:

Die in der Leerphase mäßig erhöhten Werte (ca. 9 -12 g/24 h) werden durch Substitution reduziert. Ein signifikanter Unterschied beider Medikationsphasen, Tü-Tabletten und Vgl-Tabletten, ist nicht erkennbar. Nach Absetzen der Therapie nimmt der FS-Gehalt zu.

Lipidester:

Die leicht erhöhten Werte der Leerphase zeigen ansteigende Tendenz unter der Tü-Tabletten-Einnahme. In der Vgl-Tabletten-Periode sinkt der Gehalt in den Normalbereich (<1 g/24 h) ab und bleibt nach Absetzen der Medikation unverändert.

Unverseifbare Anteile:

Der Gehalt an unverseifbaren Anteilen liegt während des gesamten Untersuchungszeitraumes <1 g/ 24 h und wird durch die Pankreatingabe nicht beeinflußt.

Gesamtlipide:

Der pathologisch erhöhte Lipidgehalt, max. 20,5 g/24 h (Normalwert <7 g/24 h), wird durch die Enzymsubstitution gesenkt. Ein signifikanter Un-

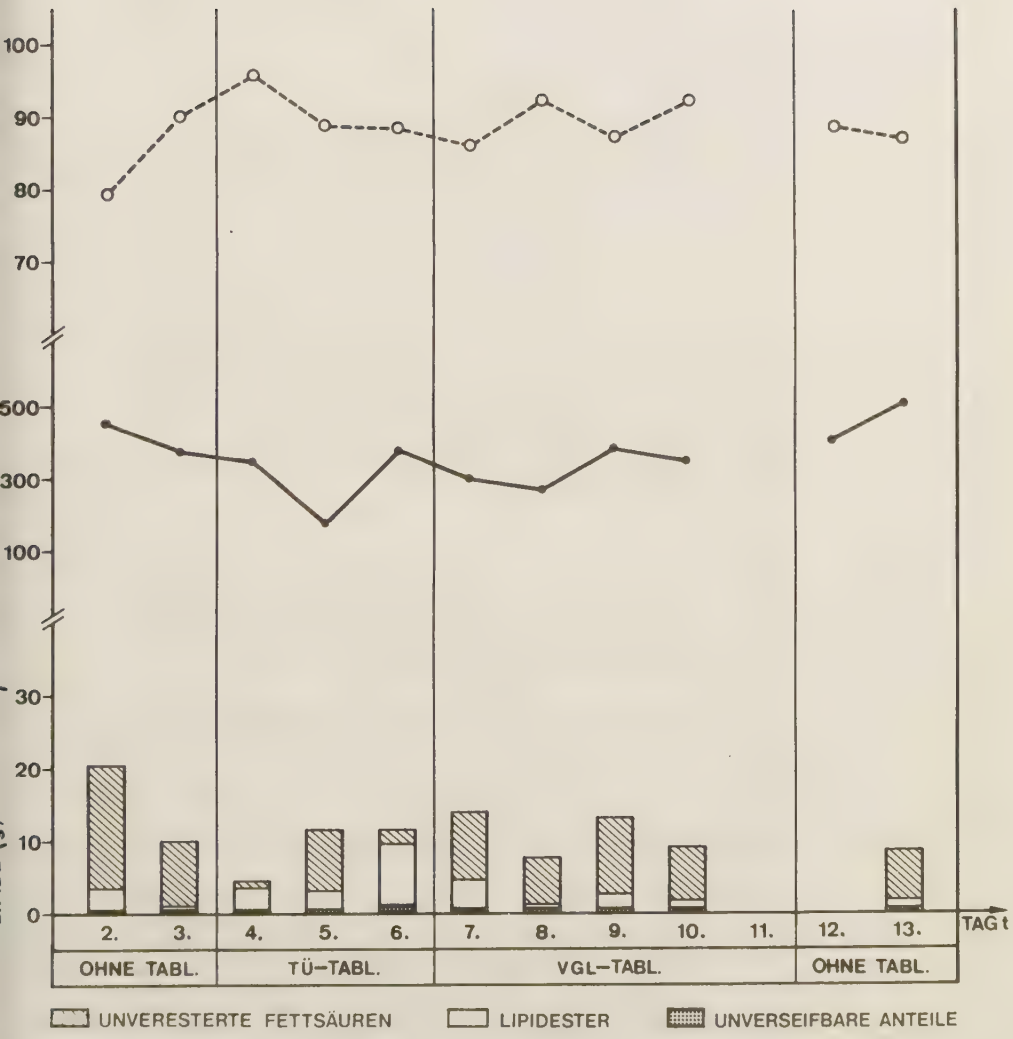


Abb. 6 Fettresorptionskoeffizient, Tagesstuhlmenge, Lipide im 24h-Stuhl von E.B. mit und ohne Pankreasenzymsubstitution

terschied zwischen der Tü-Tabletten- und Vgl-Tabletten-Periode ist nicht erkennbar. Nach Absetzen der Therapie zeigen die Werte ansteigende Tendenz.

Fettresorptionskoeffizient:

Durch Enzymgabe erfolgt eine Zunahme der verminderten mittleren Fettresorption von 85,0 % (s= 7,86) auf 88,70 % (s=0,12) bzw. 90,56% (s=2,78). Nach Absetzen der Therapie ist sinkende Tendenz erkennbar. Der Resorptionskoeffizient korreliert positiv mit dem Stuhlgewicht und dem FS-Gehalt.

Körpergewicht (Tab.11) und Angaben zum Befinden:

Der untergewichtige Patient, 62 kg, 168 cm, hat während der Studie um 1,2 kg an Gewicht zugenommen. Er aß mit gutem Appetit. Beschwerden wie Übelkeit und Blähungen wurden nicht angegeben. Postprandial traten an der Bauchnarbe am 1. Tag der Tü-Tabletten-Periode leichte Druckschmerzen auf. Das allgemeine Wohlbefinden des Patienten hat sich sichtbar gebessert.

Bewertung:

Trotz Pankreas- und Dünndarmteilresektion und pathologischer Funktionsdiagnostik (T/K-Quotient = 3,24 %) ist der Stuhlfettgehalt nur mäßig erhöht. Daher führt die Enzymsubstitution zu keiner signifikanten Lipidsenkung.

Die Nahrungsverwertung, der Allgemeinzustand und das Wohlbefinden des Patienten werden aber durch Substitution sichtbar gebessert.

2. K. S., geb. 6.9.1959 (Abb. 7)

Stuhlgewicht, Stuhlfrequenz, Aussehen:

Unter der Einnahme der Tü-Tabletten wird der in der Vorperiode gelbe, dickbreiige, ungeformte Stuhl, der einen hohen Anteil an unverdautem Essen aufweist, mittelbraun, weich geformt mit wenig Essensresten. Das pathologisch erhöhte mittlere Stuhlgewicht (802,00 g/24 h, s=7,07) kann signifikant gesenkt werden (373,00 g/24 h, s= 44,54).

In der Vgl-Tabletten-Periode nimmt das Stuhlgewicht wieder zu (533,25 g/24 h, s=59,74). Der gelbe bis mittelbraune Stuhl ist dickbreiig, nicht geformt und weist vermehrt Anteile unverdauten Essens auf. Nach Absetzen der Therapie

Tab. 11 Körpergewicht (kg) vor und nach Pankreasenzymsubstitution

Name	Größe (cm)	Körpergewicht (kg) vorher	nachher	Zunahme (kg)	Abnahme (kg)
2. Prüfplan					
E.B.	168	62,0	63,2	+ 1,2	
K.S.	185	79,9	79,5		- 0,4
R.M.	177	75,0	75,0	-	-
R.S.	182	62,6	60,2		- 2,4
S.S.	170	45,3	49,7	+ 4,4	
M.S.	165	58,0	58,7	+ 0,7	
E.S.	165	49,0	49,8	+ 0,8	
H.E.	170	49,0	47,5		- 1,5
R.F.	183	82,0	78,5		- 3,5
E.V.	193	63,9	64,8	+ 0,9	
H-P.K.	174	68,0	67,0		- 1,0
E.Sch.	166	54,8	56,1	+ 1,3	
1. Prüfplan					
M.S.	165	62,9	62,6		- 0,3
H.W.	175	55,8	55,9	+ 0,1	
E.E.	175	58,9	59,3	+ 0,4	
R.G.	168	54,4	56,0	+ 1,6	
G.M.	170	68,0	72,7	+ 4,7	

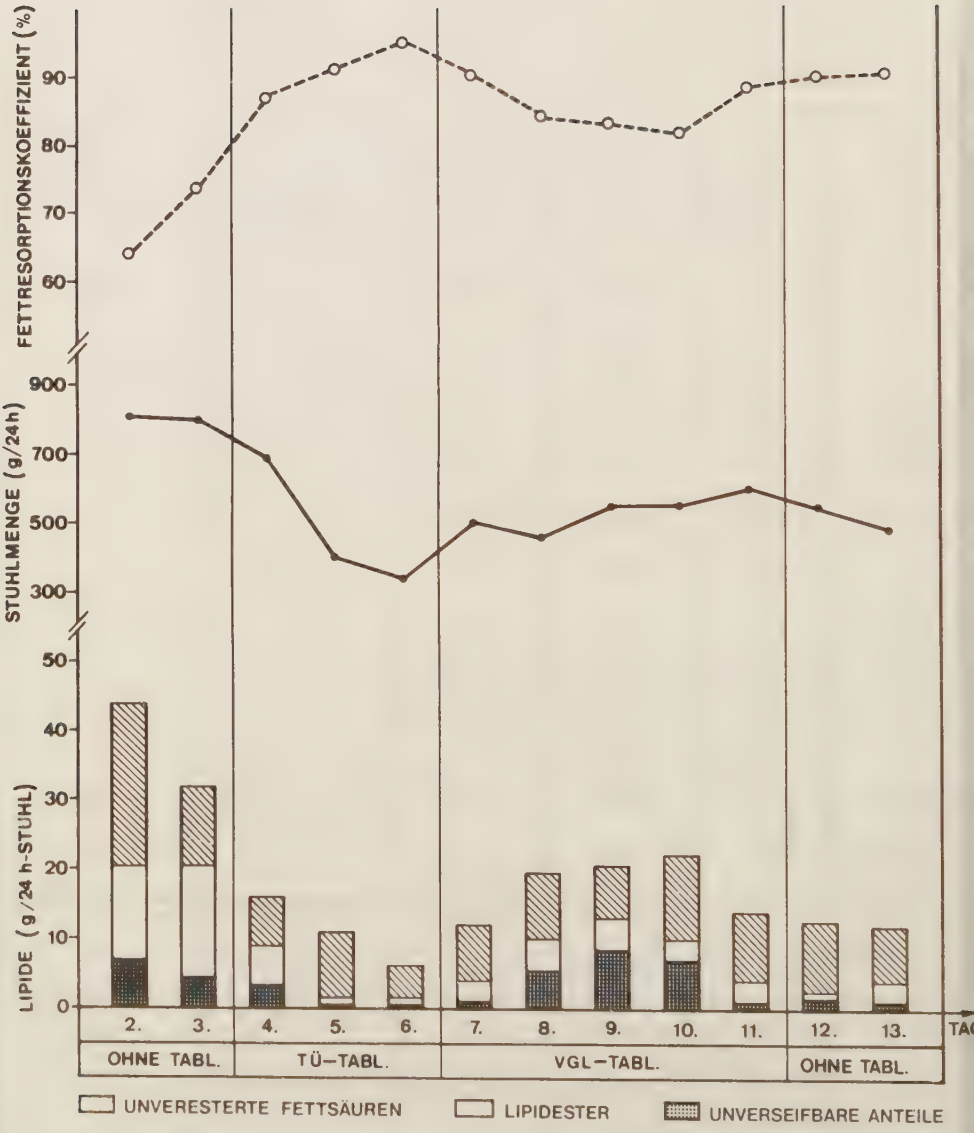


Abb. 7 Fettresorptionskoeffizient, Tagesstuhlmenge, Lipide im 24h-Stuhl von K.S. mit und ohne Pankreasenzymsubstitution

ist das Aussehen unverändert, während das Gewicht sinkende Tendenz zeigt. Die Stuhlfrequenz ist während des gesamten Beobachtungszeitraumes unverändert 2 - 3 x täglich.

Unveresterte Fettsäuren:

Der in der Leerphase pathologisch erhöhte FS-Gehalt wird durch die Pankreatinsubstitution mit Tü-Tabletten in den Normalbereich gesenkt (MW = 6,73 g, 4 g/24 h, s=3,61). In der Vgl-Tabletten-Periode ist Ansteigen der Werte erkennbar bis max. .12 g/24 h. An den folgenden Leertagen zeigen die Werte keine Änderung.

Lipidester:

In der Tü-Tabletten-Phase ist deutliche Reduktion der pathologisch erhöhten Leerwerte, 13 - 16 g/24 h, auf durchschnittlich 1,11 g/24 h (s= 0,12) erkennbar. Der Estergehalt zeigt unter der Medikation mit den Vgl-Tabletten ansteigende Tendenz (bis max. 4,5 g/24 h) und bleibt nach Absetzen der Tabletteneinnahme unverändert.

Unverseifbare Anteile:

Der erhöhte Gehalt in der Leerperiode sinkt unter der Einnahme der Tü-Tabletten <1 g/24 h ab. Unter der Medikation mit den Vgl-Tabletten sind Schwankungen zwischen 1,2 g und 8 g/24 h erkennbar. An den folgenden Leertagen liegt der Gehalt <1 g/24 h.

Gesamtlipide:

Der Gesamtlipidgehalt ist ohne Therapie hoch pathologisch: 32 - 44 g/24 h. Durch Substitution mit Tü-Tabletten erfolgt Reduktion in den Normalbereich: 5,96 g/24 h am 3. Tag (Normalwert <7g/24 h). Unter der Medikation mit den Vgl-Tabletten ist ein Anstieg erkennbar auf durchschnittlich 19,14 g (s=3,42). Nach Absetzen der Therapie liegen mit 12 g/24 h leicht erhöhte Werte vor.

Fettresorptionskoeffizient:

Unter der Behandlung mit Tü-Tabletten steigt die mittlere Fettverwertung von 68,56 % ohne Behandlung auf 92 % an. Unter der Vgl-Tabletten- Einnahme ist sinkende Tendenz erkennbar. MW=84,05 % (s=2,85). Nach Absetzen der Therapie ist eine Zunahme der Fettverwertung zu ersehen (89,88%).

Es besteht eine positive Korrelation zwischen dem Fettresorptionskoeffizienten einerseits und dem Stuhlgewicht, den Lipidfraktionen - unveresterte FS, Lipidester, unverseifbare Anteile - andererseits.

Körpergewicht (Tab.11) und Angaben zum Befinden:

Der normalgewichtige Patient hat während der Studie 0,4 kg abgenommen.

Er hatte guten Appetit und gab keinerlei Beschwerden an. Die Reduktion des Stuhlgewichtes in der Tü-Tabletten-Phase wurde als sehr angenehm empfunden. Das allgemeine Wohlbefinden war während der Studie gleichbleibend gut.

Bewertung:

Der Patient spricht auf die Enzymsubstitution sehr gut an. Dafür können folgende Gründe angenommen werden: jugendliches Alter (23 J.), idiopathische CP ohne Alkoholgenese und ohne klinische Symptomatik, sehr hoher Stuhllipidgehalt, guter Allgemeinzustand, keine Begleiterkrankung (außer Diabetes mell.) und OP's.

Die Tü-Tabletten zeigen besseren therapeutischen Effekt als die Vgl-Tabletten. Die aus den schnell zerfallenden Tü-Tabletten (2,25 Min.) freigesetzte Lipase kann sich mit dem Speisebrei im Magen vermischen und die Ester in den oberen Darmabschnitten hydrolysieren, so daß eine Resorption der Spaltprodukte erfolgen kann.

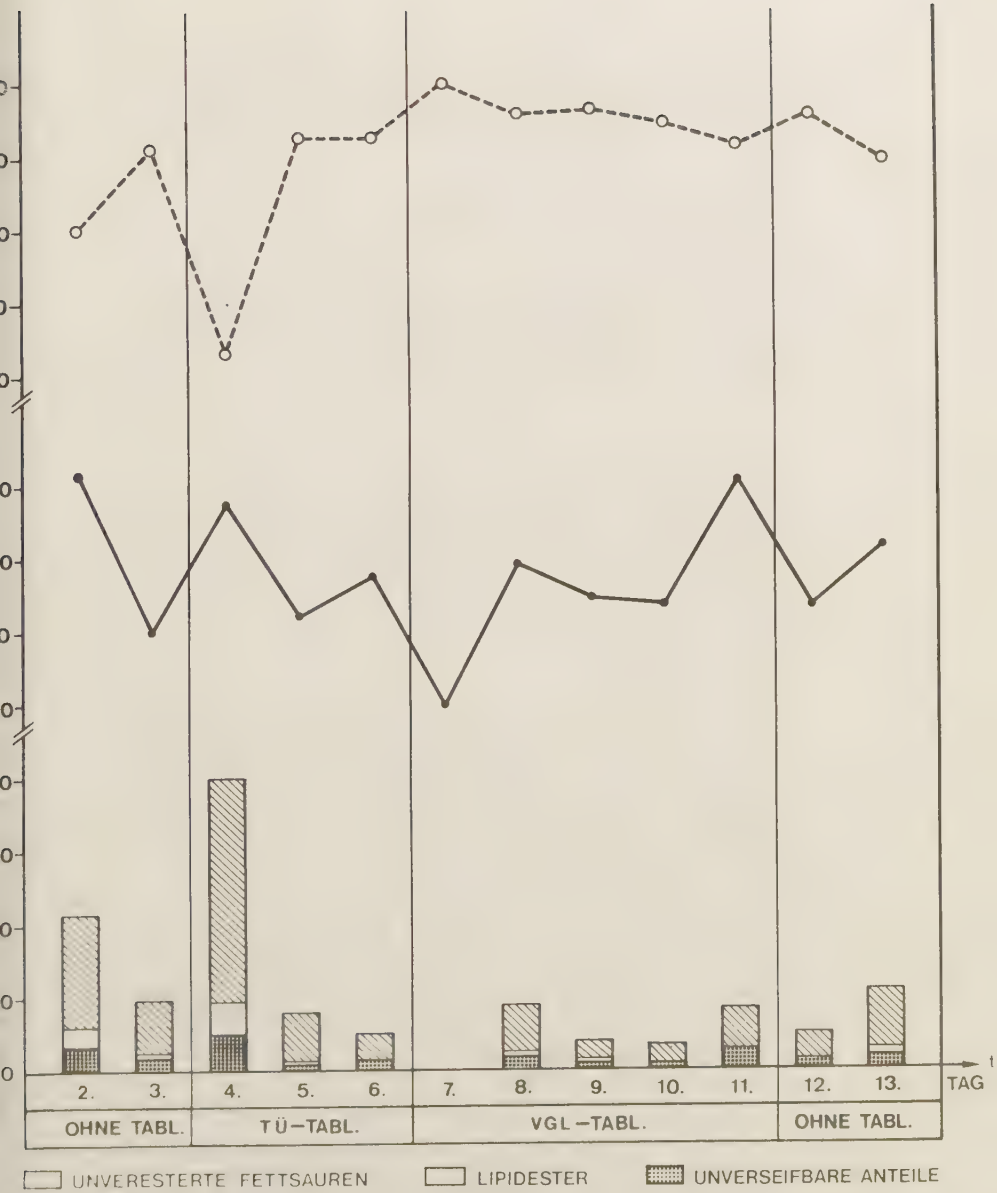
Aus den Vgl-Tabletten wird die Lipase (60 - 90 Min.) erst in distalen Darmbereichen freigesetzt, wo keine vollständige Resorption der Fettspaltprodukte erfolgen kann.

3. R. M., geb. 27.3.1932 (Abb. 8)

Stuhlgewicht, Stuhlfrequenz, Aussehen:

Der in der Vorperiode 2 - 4 x täglich abgesetzte gelblich, dickbreiige, ungeformte Stuhl mit hohen Anteilen unverdauten Essens wird unter Enzymeinnahme dunkler und geformt. Die Stuhlmenge wird von 200 - 600 g auf 300 - 390 g/die gesenkt, die Frequenz nimmt ab, 0 - 2 x täglich.

Nach Absetzen der Therapie wird der Stuhl flüssig, ungeformt und die Anteile unverdauten Essens nehmen zu.



b. 8 Fettresorptionskoeffizient, Tagesstuhlmenge, Lipide im 24h-Stuhl von R.M. mit und ohne Pankreasenzymsubstitution

Unveresterte Fettsäuren:

Der in der Leerphase erhöhte FS-Gehalt wird durch Enzymsubstitution reduziert. Ein signifikanter Unterschied zwischen der Tü-Tabletten- und der Vgl-Tabletten-Periode ist nicht erkennbar (4 - 5 g/24 h).

Nach Absetzen der Enzympräparate zeigt der FS-Gehalt ansteigende Tendenz.

Lipidester:

Der mittlere normale Estergehalt (1,54 g/24 h, s=1,41) wird durch Enzymgabe auf Null gebracht. Nach Absetzen der Therapie ist eine leicht ansteigende Tendenz erkennbar.

Unverseifbare Anteile:

Die Gabe der Tü-Tabletten führt zu einer Abnahme des Gehaltes an unverseifbaren Anteilen von durchschnittlich 2,59 g (s=1,12) auf 1,30 g (s= 0,10). Während der Einnahme der Vgl-Tabletten ist eine ansteigende Tendenz erkennbar, die nach Absetzen der Medikation anhält.

Gesamtlipide:

Der mittlere erhöhte Gesamtlipidgehalt, 15,47 g (s=8,49), wird durch die Gabe der Enzympräparate auf Normalwert gesenkt: 6,45 g, s=1,83 bzw. 6,23 g, s=2,95. Ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Medikationsperioden ist nicht erkennbar. Nach Absetzen der Medikation zeigt sich ansteigende Tendenz.

Fettresorptionskoeffizient:

Die fast normale mittlere Fettverwertung von 85,93 % (s=7,72) kann durch Enzymbehandlung verbessert werden um 6,92 bzw. 8,92 %. Ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Medikationsphasen ist nicht zu erkennen. An den folgenden behandlungsfreien Tagen ist sinkende Tendenz erkennbar.

Körpergewicht (Tab.11) und Angaben zum Befinden:

Das Gewicht des Patienten steigt in der Vgl-Tabletten-Phase um 1,4 kg an. Nach Absetzen der Medikation sinkt das KG auf den Ausgangswert ab.

In der Leerperiode wird postprandial und nachts

das Auftreten starker Blähungen angegeben, welche mit Übelkeit und Schmerzen verbunden sind. Die Gabe der Enzympräparate führt zu starker Zunahme der Beschwerden, vor allem der Blähungen, welche nach Absetzen der Therapie anhalten.

Bewertung:

Die Umstellung des Patienten von Diabetesdiät (40 kcal % Fett) auf die fettreiche (48 kcal % Fett) Studiendiät führt zu einer Zunahme der Beschwerden, die durch die Substitution nicht gebessert werden, wobei kein Wirksamkeitsunterschied zwischen beiden Präparationen erkennbar ist.

4. R. S., geb. 8.12.1934 (Abb. 9)

Stuhlgewicht, Stuhlfrequenz, Aussehen:

Während der gesamten Untersuchungsperiode wird 2 - 3 x täglich ein mittelbrauner, dickbreiiger Stuhl abgesetzt, der am Ende der zweiten Behandlungsperiode leichte Formung aufweist. Die mittlere erhöhte Tagesstuhlmenge von 780,00 g (s= 28,28) sinkt unter der Einnahme der Tü-Tabletten auf 585,50 g (s=238,3) ab. In der Vgl-Tabletten-Phase ist ein Anstieg erkennbar. Nach Absetzen der Tabletten bleibt die Stuhlmenge unverändert.

Unveresterte Fettsäuren:

Die in der Vorperiode pathologisch erhöhten mittleren FS-Werte (19,78 g, s=6,84) werden durch die Einnahme der Tü-Tabletten nicht verändert. Die Vgl-Tabletten-Therapie führt zu einem signifikanten Anstieg auf 34,14 g/24 h (s=4,43). Nach Absetzen der Substitution ist Absinken des FS-Gehaltes erkennbar.

Lipidester:

Die Enzymsubstitution führt zu Reduktion der erhöhten Esterwerte (MW = 20,39 g/24 h, s=0,67). Ein signifikanter Unterschied zwischen der Tü-Tabletten- und der Vgl-Tabletten-Periode ist nicht erkennbar. In der anschließenden Leerphase ist sinkende Tendenz zu ersehen.

Unverseifbare Anteile:

Der Gehalt an unverseifbaren Anteilen liegt während des gesamten Beobachtungszeitraumes <1,5 g/ 24 h.

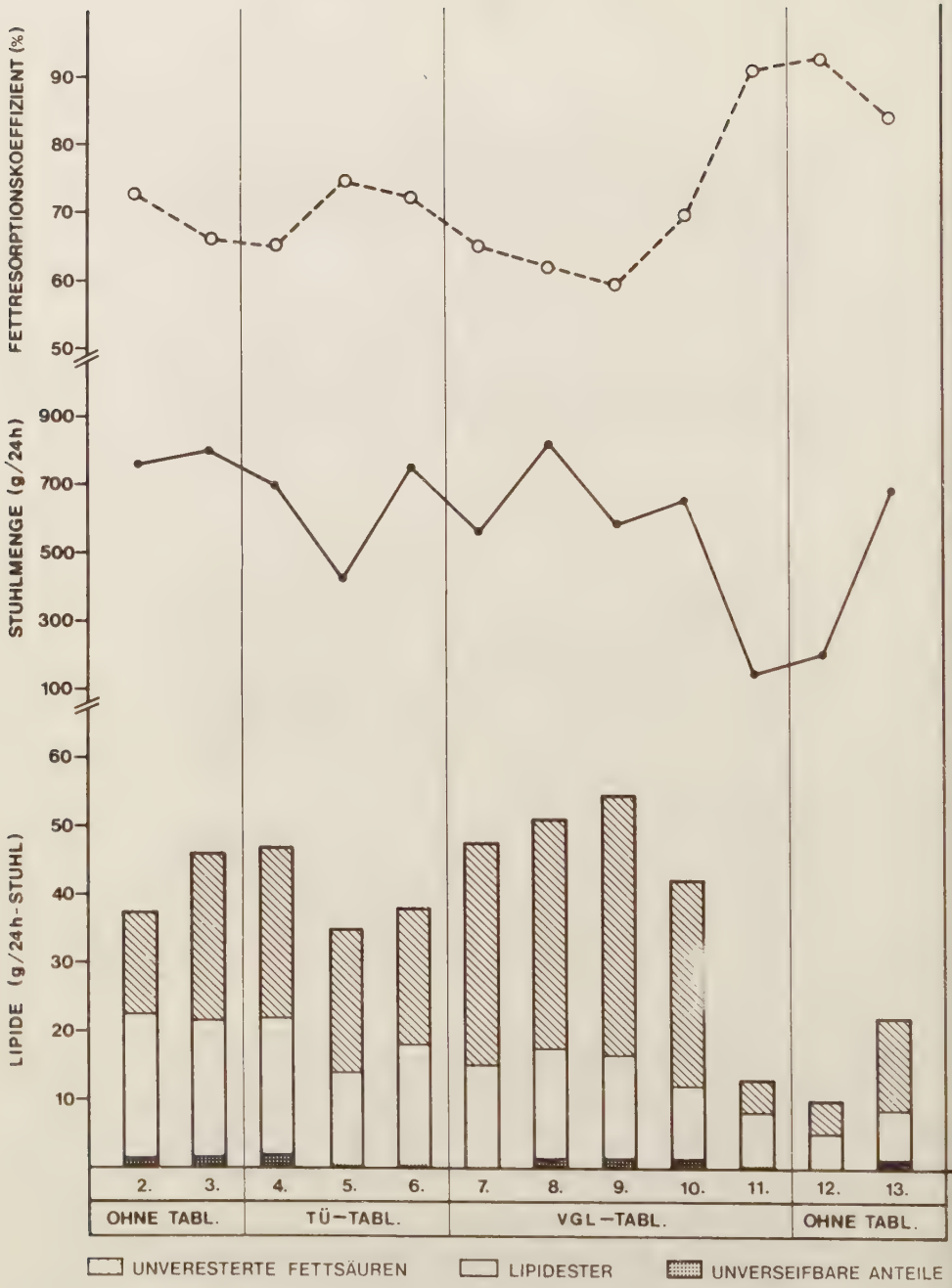


Abb. 9 Fettresorptionskoeffizient, Tagesstuhlmenge, Lipide im 24h-Stuhl von R.S. mit und ohne Pankreasenzymsubstitution

Gesamtlipide:

Der erhöhte mittlere Lipidgehalt der Leerperiode wird durch die Verabreichung der Tü-Tabletten auf 36,38 g/24 h (s=2,43) reduziert. In der Vgl-Tabletten-Periode ist ein Anstieg erkennbar. Nach Absetzen der Behandlung sinkt der Lipidgehalt auf 21,92 g.

Fettresorptionskoeffizient:

Durch die Gabe der Tü-Tabletten steigt der mittlere Resorptionskoeffizient von 69,16 % (s=4,56) ohne Therapie auf 73,05 % (s=1,86) an. In der Vgl-Tabletten-Periode ist ein Absinken der Fettverwertung erkennbar. In der behandlungsfreien Nachperiode wird eine fast normale Fettverwertung (83,76 %) erreicht.

Es besteht eine positive Korrelation zwischen der Fettverwertung einerseits und der Stuhlmenge und dem FS-Gehalt andererseits.

Körpergewicht (Tab.11) und Angaben zum Befinden:

Der untergewichtige, sehr unruhige Patient hat im Untersuchungszeitraum 2,4 kg abgenommen. Der Appetit war gut. Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen wurden nicht angegeben. Während der Substitutionsphasen klagte der Patient 3 x über nächtliche hypoglykämische Zustände, die durch das Verzehren von Schokolade oder Brot beseitigt wurden.

Bewertung:

Die Enzymsubstitution führt zu keiner signifikanten Verbesserung der Nahrungsausnutzung. Es können folgende Gründe hierfür angenommen werden: die Zuckerwerte des Patienten waren unter der fettreichen Studiendiät schlecht einstellbar; schlechte Compliance als Folge der diabetischen Polyneuropathie und unerlaubten Alkoholgenusses; saure Inaktivierung der oral zugeführten Enzyme wegen Salzsäurehypersekretion.

5. S. S., geb. 3.7.1944 (Abb. 10)

Stuhlgewicht, Frequenz, Aussehen:

Das Stuhlgewicht schwankt während der Studie zwischen 0 g (Obstipation) und max. 658 g/24 g (Steatorrhoe), die Frequenz zwischen 0 - 2 x/die. Der helle, ungeformte Stuhl wird in den

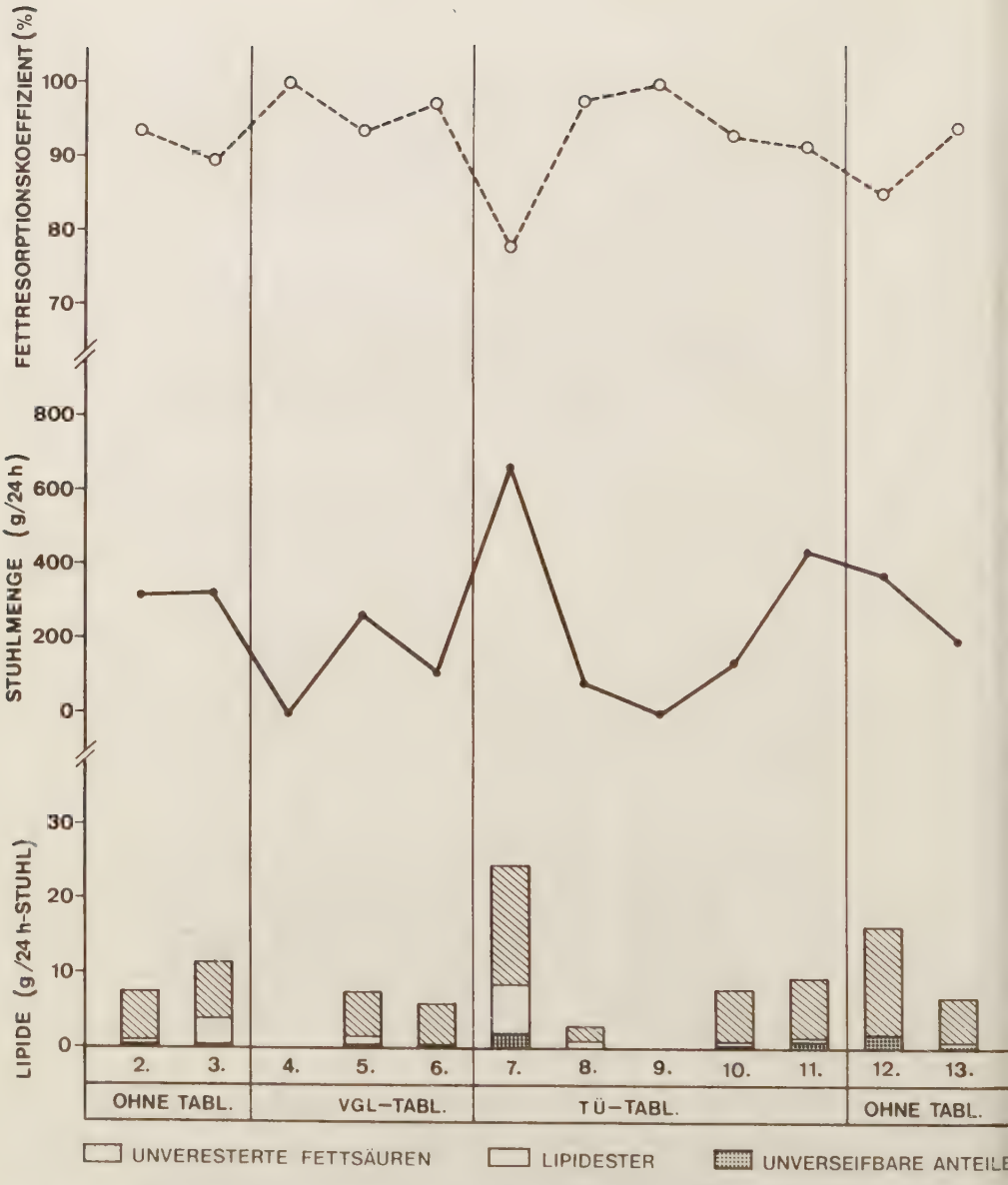


Abb. 10 Fettresorptionskoeffizient, Tagesstuhlmenge, Lipide im 24h-Stuh
von S.S. mit und ohne Pankreasenzymsubstitution

Medikationsperioden weich geformt.

Unveresterte Fettsäuren:

Der mittlere erhöhte Fettsäuregehalt, 7,25 g (s= 0,50) wird durch Substitution reduziert. Ein signifikanter Unterschied zwischen der Vgl-Tabletten- und der Tü-Tabletten-Periode ist nicht erkennbar (4,57 g, s=2,33; 4,24 g, s=3,98). Das Absetzen der Tabletten führt zu keiner wesentlichen Veränderung der Werte.

Lipidester:

Der mittlere Estergehalt von 1,87 g (s=2,26) wird durch die Pankreatingabe <1 g/24 h gesenkt. Nach Absetzen der Tabletten ist keine Veränderung erkennbar.

Unverseifbare Anteile:

Der Gehalt an unverseifbaren Anteilen liegt während des Beobachtungszeitraumes <1 g/24 h).

Gesamtlipide:

Der leicht erhöhte mittlere Lipidgehalt (9,44 g, s=2,82) der Vorperiode wird durch Enzymsubstitution in den Normalbereich gesenkt. Nach Absetzen der Therapie ist ansteigende Tendenz erkennbar.

Fettresorptionskoeffizient:

Die normale mittlere Fettresorption, 91,49 % (s=2,54), kann durch Enzymgabe verbessert werden, 95,41 % (s=4,00) Tü-Tabletten bzw. 95,29 % (s=2,62) Vgl-Tabletten. Es besteht eine positive Korrelation zwischen dem Fettresorptionskoeffizienten einerseits und den unveresterten FS, den Lipidestern und dem Stuhlgewicht andererseits.

Körpergewicht (Tab.11) und Angaben zum Befinden:

Der untergewichtige Patient, 45,3 kg, 170 cm, aß mit gutem Appetit und hat während der Studie 4,4 kg zugenommen. In der behandlungsfreien Vorperiode gab der Patient Schmerzen und Übelkeit an. Die Beschwerden traten in den Medikationsperioden nicht auf. Nach Absetzen der Tabletten hielt die Beschwerdefreiheit an. Der Allgemeinzustand und das Wohlbefinden des Patienten haben sich während der Studie sichtbar gebessert.

Bewertung:

Die Umstellung des Patienten von Pankreasdiät (36 - 38 kcal % Fett, 5 Mahlzeiten) auf die fettreiche Studiediät (48 kcal % Fett, 3 Mahlzeiten) führte in der Leerphase zu Beschwerden, die durch die Substitution beseitigt wurden.

Der Stuhlfettgehalt des Patienten ist - trotz hochgradiger exokriner Pankreasfunktionseinschränkung - nur leicht erhöht. Die Enzymsubstitution führt daher zu keiner signifikanten Lipidsenkung. Die Nahrungsausnutzung, der Allgemeinzustand und das Wohlbefinden des Patienten konnten aber sichtbar verbessert werden.

6. M. S., geb. 7.6.1933 (Abb. 11)

Stuhlgewicht, Stuhlfrequenz, Aussehen:

Der in der Vorperiode 1 - 2 x täglich abgesetzte hellbraune, ungeformte Stuhl wird in der Tü-Tabletten-Periode geformter. Unter der Einnahme der Vgl-Tabletten ist ein Ansteigen des erhöhten mittleren Stuhlgewichtes erkennbar von 284,50 g (s=4,94) auf 332,0 g (s=12,72). Die Tü-Tabletten-Gabe führt zu Reduktion der Stuhlmenge auf 237,25 g (s=37,26). Nach Absetzen der Medikation ist ansteigende Tendenz erkennbar.

Unveresterte Fettsäuren:

Die in der Leerphase mäßig erhöhten FS-Werte, MW = 10,00 g (s=1,43), werden durch Enzymsubstitution nicht wesentlich verändert. Die Werte weisen große Schwankungen auf innerhalb der Medikationsphasen.

Lipidester:

Der mittlere Estergehalt liegt während des Untersuchungszeitraumes im Normalbereich, <2,5 g/24 h. Nach Absetzen der Medikation ist Absinken auf Null erkennbar.

Unverseifbare Anteile:

Der Maximalgehalt an unverseifbaren Anteilen während des Untersuchungszeitraumes beträgt 1,63 g/24 h.

Gesamtlipide:

Der erhöhte mittlere Lipidgehalt (11,65 g, s= 2,38) zeigt in der Vgl-Tabletten-Periode einen

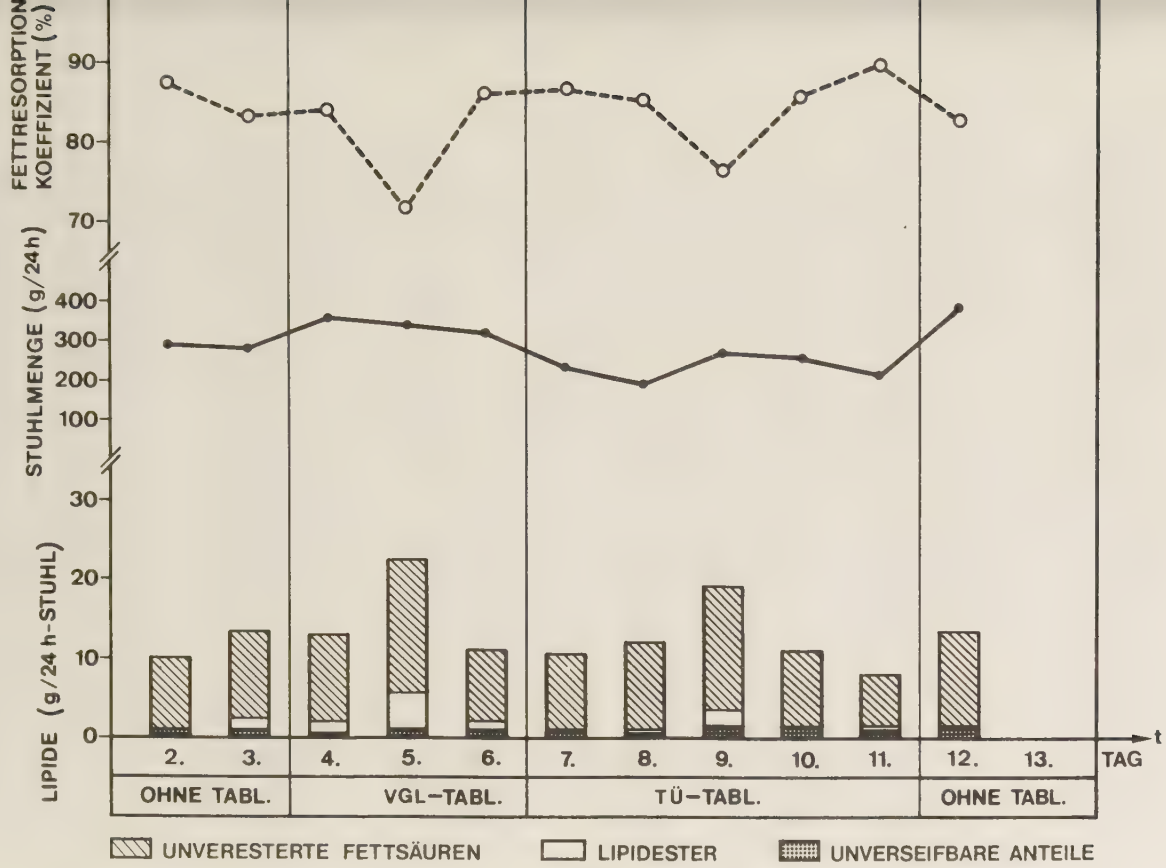


Abb. 11 Fettresorptionskoeffizient, Tagesstuhlmenge, Lipide im 24h-Stuhl von M.S. mit und ohne Pankreasenzymsubstitution

Anstieg (16,63 g, s=8,34). Durch die Verabreichung der Tü-Tabletten erfolgt Reduktion (12,22 g, s=4,55). Die Einzelwerte streuen stark. Nach Absetzen der Therapie ist ansteigende Tendenz ersichtlich.

Fettresorptionskoeffizient:

In der Vgl-Tabletten-Periode erfolgt geringe Abnahme der ohne Behandlung fast normalen mittleren Fettresorption, 85,44 % (s=2,98). Durch die Tü-Tabletteneinnahme wird die Fettverwertung der Leerperiode erreicht, die nach Absetzen der Therapie keine Veränderung erfährt.

Es besteht eine positive Korrelation zwischen dem Fettresorptionskoeffizienten einerseits und den unveresterten FS und dem Stuhlgewicht andererseits.

Körpergewicht (Tab.11) und Angaben zum Befinden:

Der 58 kg schwere, nervöse Patient hat während der Studie 0,7 kg zugenommen.

Er aß mit gutem Appetit und gab keinerlei Beschwerden an. Das gute Wohlbefinden des Patienten wurde durch die Enzymsubstitution nicht beeinflußt.

Bewertung:

Der fäkale Lipidgehalt des Patienten ist - trotz pathologischer Pankreasfunktionsdiagnostik - nur leicht erhöht. Durch Enzymsubstitution erfolgt keine Veränderung.

Folgende Gründe können angenommen werden: Infolge diabetogener und alkoholbedingter Neuropathie muß mit mangelnder Compliance in Bezug auf unerlaubte Nahrungszufuhr gerechnet werden. Die vorangegangenen, wiederholten stationären Einweisungen erfolgten wegen Diät- und Therapiefehlern.

Hohe FS-Werte in Verbindung mit normalen Glyceridwerten können folgende Ursachen haben:

1. Es wird ausreichend Lipase sezerniert, aber die Spaltprodukte werden wegen Resorptionsstörungen unvollständig absorbiert.

2. Die Bakterienflora ist - gerade wegen der Diätfehler - an die veränderten Verdauungsverhältnisse adaptiert.

3. Die bakterielle Lipolyse erfolgt so weit distal, daß die Spaltprodukte unvollständig resorbiert werden.

7. E. S., geb. 10.3.1939 (Abb. 12)

Stuhlgewicht, Stuhlfrequenz, Aussehen:

Der in der Leerphase 3 - 4 x täglich abgesetzte hellbraune, glänzende, ungeformte Stuhl mit hohem Anteil an unverdautem Essen wird in der Vgl-Tabletten-Periode dunkler und weich geformt. Die Essensreste nehmen ab. Das mittlere tägliche Stuhlgewicht sinkt von 552,50 g (s=108,2) auf 254,5 g (s=7,77) ab.

Die Gabe der Tü-Tabletten führt zu einem Anstieg der Stuhlfrequenz (von 2 auf 4 x täglich) und der mittleren Stuhlmenge (498,50 g,s=92,39). Die Konsistenz ist dickbreiig, ungeformt, mit vermehrten Anteilen unverdauten Essens.

Nach Absetzen der Medikation ist Abnahme des Stuhlgewichtes, bei steigender Frequenz (6 x/die), erkennbar.

Unveresterte Fettsäuren:

Der mittlere erhöhte FS-Gehalt (21,41 g, s=3,42) wird durch Vgl-Tabletten-Substitution auf 14,15 g (s=1,76) gesenkt. Die Tü-Tabletteneinnahme führt zu einem Anstieg des mittleren FS-Gehaltes auf 25,46 g (s=12,26). Die Einzelwerte streuen stark. Nach Absetzen der Tabletten ist ansteigende Tendenz erkennbar.

Lipidester:

Durch die Einnahme der Vgl-Tabletten erfolgt Reduktion des mittleren Esterwertes der Vorperiode von 10,94 g (s=1,61) auf 1,96 g (s=0,2). In der Tü-Tabletten-Phase ist ansteigende Tendenz erkennbar (5,84 g, s=1,01), die nach Absetzen der Therapie anhält.

Unverseifbare Anteile:

Durch die Gabe der Vgl-Tabletten sinkt der erhöhte Gehalt an unverseifbaren Anteilen <1 g/24 h. In der Tü-Tabletten-Phase ist ein Anstieg des mittleren Gehaltes zu erkennen (5,28 g, s=3,39) und eine weite Streuung der Einzelwerte. An den folgenden behandlungsfreien Tagen steigen die Werte nicht >1 g/24 h an.

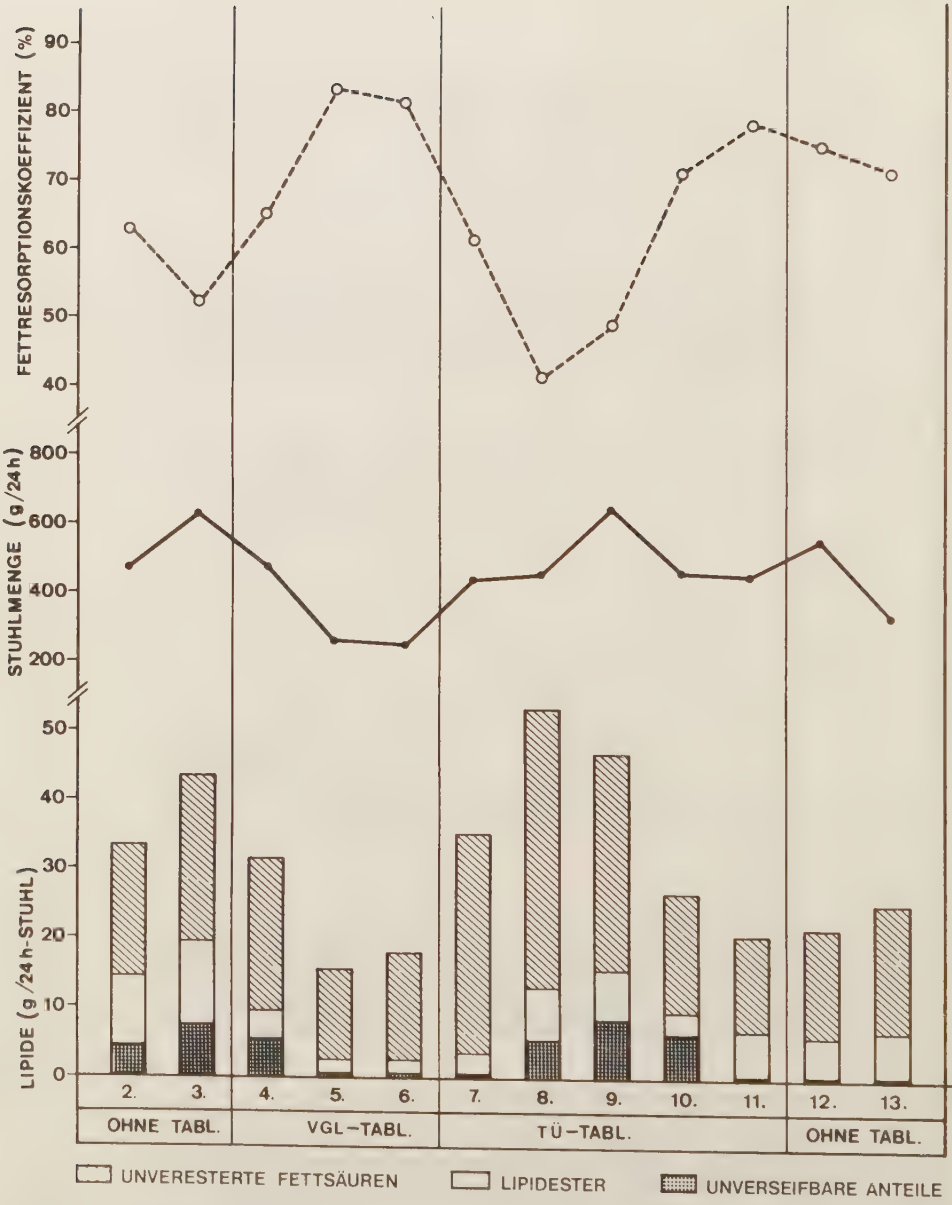


Abb. 12 Fettresorptionskoeffizient, Tagesstuhlmenge, Lipide im 24h-Stuhl von E.S. mit und ohne Pankreasenzymsubstitution

Gesamtlipide:

Der pathologisch erhöhte mittlere Gesamtfettgehalt (38,38 g, s=6,92) wird durch die Verabreichung der Vgl-Tabletten deutlich gesenkt (16,43 g, s=1,32).

Die Substitution mit den Tü-Tabletten führt zu einem Anstieg auf durchschnittlich 36,59 g (s= 15,51). Die Tageswerte zeigen weite Streuung. Nach Absetzen der Tabletten ist ansteigende Tendenz erkennbar.

Fettresorptionskoeffizient:

Die Einnahme der Vgl-Tabletten führt zu einer Zunahme der verminderten mittleren Fettresorption von 57,35 % (s=7,69) auf 81,74 % (s=1,46). Unter der Tü-Tabletten-Gabe ist Absinken der Fettverwertung in den Bereich der Ausgangswerte erkennbar. Nach Absetzen der Behandlung ist ansteigende Tendenz zu ersehen.

Der Fettresorptionskoeffizient korreliert positiv mit dem Stuhlgewicht, dem Ester- und FS-Gehalt.

Körpergewicht (Tab.11) und Angaben zum Befinden:

Der untergewichtige Patient, 49 kg, 165 cm, hat trotz fettreicher Diät Hungergefühl. In der behandlungsfreien Periode klagt er über Druckgefühl und Blähungen im Magen postprandial. Die Beschwerden nehmen unter der Einnahme der Vgl-Tabletten ab und werden in der Tü-Tabletten-Periode nicht mehr angegeben.

Der Patient hat während der Studie 0,8 kg zugenommen. Die Reduktion der Stuhlmenge und Frequenz in der 1. Behandlungsperiode wurde als sehr angenehm empfunden. Der Allgemeinzustand und das Wohlbefinden des Patienten haben sich sichtbar gebessert.

Bewertung:

Der stark erhöhte FS-Gehalt in Verbindung mit erhöhten Esterwerten in der behandlungsfreien Vorperiode kann bei diesem Patienten folgende Ursachen haben:

Lipase wird, infolge der nur geringen Funktionseinschränkung des Pankreas (T/K-Quotient = 27,4 %), ausreichend sezerniert, um einen Teil der Nahrungslipide zu hydrolysieren. Die bakte-

rielle Fettspaltung ist nach B-II-Operation sehr ausgeprägt. Die Spaltprodukte werden wegen der fehlenden Resorptionsfläche nach Dünndarmteilresektion und der gestörten Magen-Darm-Motorik unvollständig resorbiert (= nachgewiesene Malabsorption). Die sezernierte Lipase kann sich mit dem Speisebrei im Magen nicht ausreichend vermischen wegen der beschleunigten Magen-Darm-Passage und der veränderten Motilität. Daher wird ein Teil der Glyceride ungespalten ausgeschieden.

Das Fehlen des Ileums kann eine Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs verursachen. Die Rückresorption der Gallensäuren ist gestört, die konjugierten Gallensäuren werden ausgeschieden und verstärken die Steatorrhoe. Die Mizellbildung ist nach B-II-Operation gestört:

a) die Gallensäuresekretion ist verringert, da die hormonelle Stimulation des Magens fehlt;

b) die konjugierten Gallensäuren werden durch Mikroorganismen dekonjugiert, wodurch die CMC zur Mizellbildung nicht erreicht wird.

Durch Inaktivierung der Lipase verhindern die dekonjugierten Gallensäuren die Esterspaltung.

Die bakteriell gebildeten langkettigen FS hemmen die H_2O-Rückresorption und führen zur Steatorrhoe. Außerdem fehlt nach Dünndarmteilresektion Resorptionsoberfläche für die Wasseraufnahme. Das Überangebot an Enzymen in Form der Vgl-Tabletten führt zu besserer Fettverwertung. Die Abnahme des FS-Gehaltes ist mit Zunahme der H_2O-Rückresorption verbunden: die Steatorrhoe geht zurück.

Die Ursache der hohen Lipidwerte am 8. und 9. Tag der Tü-Tabletten-Behandlung könnte eine Suppe sein, welche vom Patienten als besonders fetthaltig angegeben wurde. Es kommt postprandial zu einer Sturzentleerung mit hohen Anteilen unverdauter Nahrung.

Die Nahrungsausnutzung kann durch Enzymsubstitution verbessert werden. Der Patient nimmt an Gewicht zu und das allgemeine Wohlbefinden wird verbessert.

8. H. E., geb. 14.8.1930 (Abb. 13)

Stuhlgewicht, Frequenz, Aussehen:

Es wird 3 - 5 x täglich ein hellbrauner, dick-

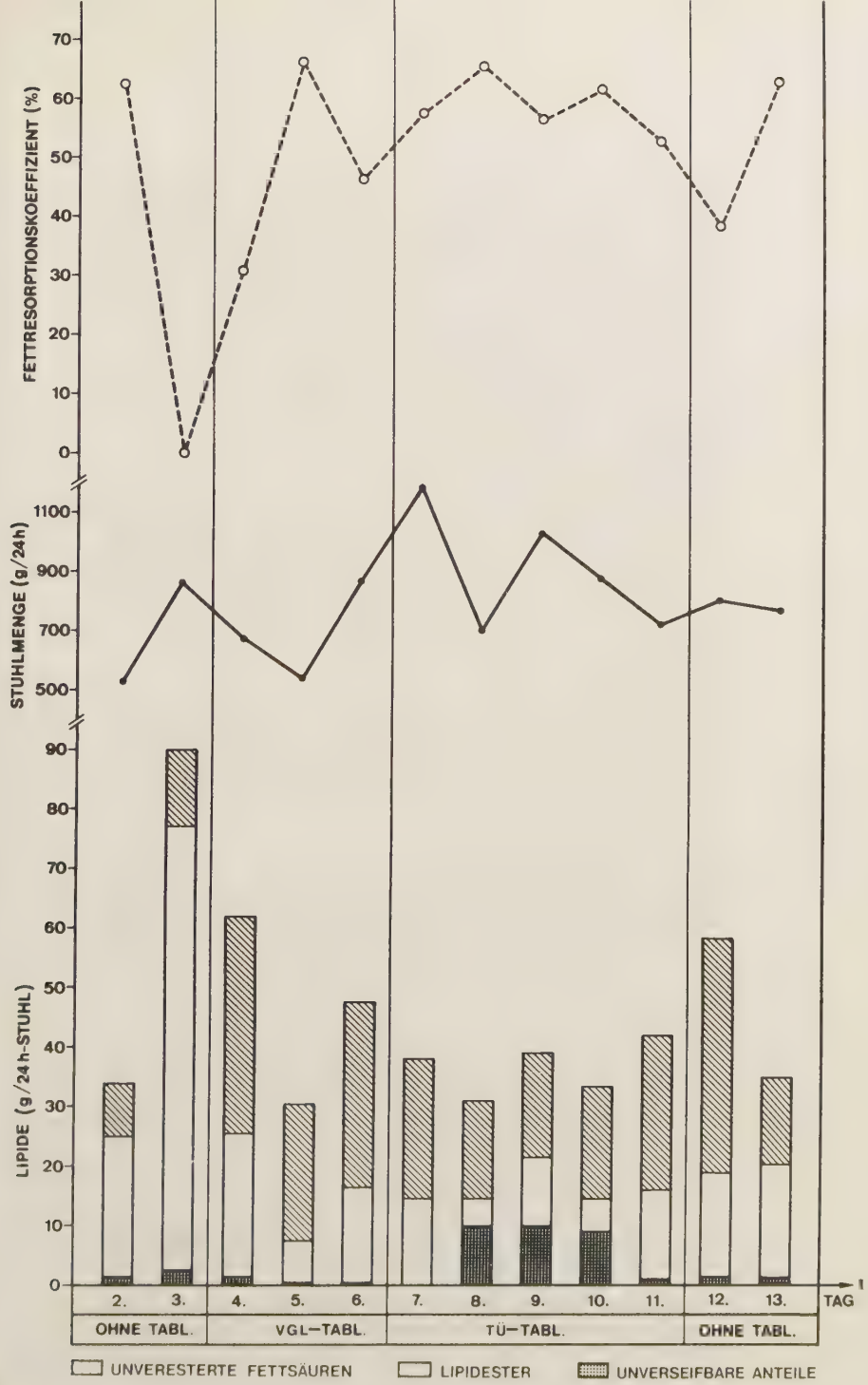


Abb. 13 Fettresorptionskoeffizient, Tagesstuhlmenge, Lipide im 24h-Stuhl von H.E. mit und ohne Pankreasenzymsubstitution

breiiger, ungeformter Stuhl abgesetzt mit hohen Anteilen unverdauten Essens, mittleres Stuhlgewicht 700,00 g (s=240,41). Das Stuhlverhalten wird durch die Einnahme der Vgl-Tabletten nicht verändert. In der Tü-Tabletten-Periode wird der Stuhl flüssiger, die mittlere Stuhlmenge nimmt zu, 838,50 g (s=152,50). Nach Absetzen der Medikation ist sinkende Tendenz erkennbar. Die Tagesstuhlwerte zeigen weite Streuung.

Die Stuhlfrequenz, das Aussehen, der unangenehme saure Geruch sind während des Untersuchungszeitraumes unverändert.

Unveresterte Fettsäuren:

In der Vgl-Tabletten-Periode ist Zunahme des mittleren erhöhten FS-Gehaltes erkennbar von 10,85 g (s=2,81) auf 27,12 g (s=5,85). Unter der Einnahme der Tü-Tabletten ist sinkende Tendenz erkennbar, die nach Absetzen der Medikation anhält. Die Tageswerte zeigen weite Streuung.

Lipidester:

Durch Enzymgabe ist Reduktion der pathologisch erhöhten mittleren Esterwerte (49,08 g, s=36,21) erkennbar. Nach Absetzen der Therapie zeigt sich ansteigende Tendenz. Die Tageswerte zeigen weite Streuung.

Unverseifbare Anteile:

Durch die Einnahme der Vgl-Tabletten erfolgt ein Absinken des mittleren Gehaltes von 2,05 g (s=0,79) <1 g/die. In der Tü-Tabletten-Phase ist ein Anstieg erkennbar. Nach Absetzen der Medikation zeigt sich sinkende Tendenz.

Gesamtlipide:

Die Enzymsubstitution führt zu Abnahme des pathologisch erhöhten mittleren Gesamtlipidgehaltes von 61,98 g (s=39,83). Nach Absetzen der Tabletten hält die sinkende Tendenz an. Die Tageswerte zeigen weite Streuung.

Fettresorptionskoeffizient:

Unter der Einnahme der Pankreatintabletten beider Formulierungen ist Zunahme der verminderten mittleren Fettresorption, 31,21 % (s=44,13), erkennbar (Vgl-Tabletten: 56,70 %, s=13,68, Tü-Tabletten: 59,71 %, s=5,51). In der behandlungsfreien Nachperiode zeigt sich ansteigende

Tendenz.

Es besteht eine positive Korrelation zwischen dem Fettresorptionskoeffizienten einerseits und der Stuhlmenge, dem Ester- und FS-Gehalt andererseits.

Körpergewicht (Tab.11) und Angaben zum Befinden:

Der untergewichtige Patient, 49 kg, 170 cm, hat während der Studie 1,5 kg abgenommen. Er hat trotz fettreicher Diät Hungergefühl. Der Patient gibt in der Leerphase postprandial Völlegefühl und Blähungen an. Diese Beschwerden nehmen unter der Einnahme der Vgl-Tabletten zu. In der Tü-Tabletten-Phase wird weitere Zunahme dieser Beschwerden angegeben, verbunden mit leichten Bauchschmerzen. Nach Absetzen der Therapie klingen die Beschwerden ab.

Bewertung:

Die Umstellung von der fettarmen häuslichen Kost, verteilt auf 5 - 6 Mahlzeiten täglich, auf die fettreiche Studiendiät, 3 Mahlzeiten täglich, führt zu Beschwerden und Schwankungen der Blutzucker-Werte. Hochpathologische Esterwerte in Verbindung mit erhöhten FS-Werten können bei diesem Patienten folgende Ursachen haben:

Infolge minimaler Lipasesekretion (T/K-Quotient = 2,37 %) werden die Glyceridester nur in geringem Maße gespalten. Die beschleunigte Magen-Darm-Passage und die veränderte Motorik nach B-II-OP erschwert die Vermischung der sezernierten Enzyme mit dem Speisebrei (=hohe Glyceridwerte).

Die bakterielle Fettspaltung findet so weit distal statt, daß die Spaltprodukte nicht resorbiert werden können und im Stuhl erscheinen.

Die oral zugeführte Lipase führt zu Abnahme der Lipidester. Die in 60 - 90 Min. aus den Vgl-Tabletten freigesetzte Lipase spaltet die Glyceride so weit distal, daß eine Resorption der Spaltprodukte nicht mehr möglich ist (= hoher FS-Gehalt). Die schnell zerfallenden Tü-Tabletten (2,25 Min.) ermöglichen bessere Vermischung der freigesetzten Lipase mit dem Speisebrei und Fettspaltung in oberen Darmbereichen, wo teilweise Resorption der Spaltprodukte erfolgt. Ausreichende Vermischung mit dem Chymus und vollständige Resorption der Spaltprodukte sind wegen der beschleunigten Magen-Darm-Passage und der Malabsorption bei beiden Präparationen nicht

möglich. Die Nahrungsverwertung kann wegen der Fettunverträglichkeit bei diesem Patienten sicherlich noch verbessert werden.

9. R. F., geb. 15.3.1928 (Abb. 14)

Am 6. und 8. Studientag nahm der Patient unerlaubt eine fettreiche Zwischenmahlzeit zu sich, welche zu signifikantem Anstieg aller Parameter führte. Diese Werte werden daher bei der Darstellung der Einzelergebnisse nicht berücksichtigt.

Stuhlgewicht, Frequenz, Aussehen:

Die Konsistenz des in der behandlungsfreien Vorperiode metallischglänzenden, hellbraunen, weich geformten Stuhles wird durch die Einnahme der Vgl-Tabletten nicht verändert. Der Anteil an unverdautem Essen wird vermindert. Das erhöhte Stuhlgewicht wird durch die Enzymgabe reduziert. Nach Absetzen der Medikation ist deutlicher Anstieg der Stuhlmenge erkennbar.

Die Stuhlfrequenz der Vorperiode kann durch Substitution von 3 - 4 x auf 1 - 2 x täglich reduziert werden. Das Absetzen der Medikation führt zu einem Anstieg der Frequenz auf 3 x täglich.

Unveresterte Fettsäuren:

Der in der Leerphase erhöhte mittlere FS-Gehalt von 14,41 g/24 h (s=0,53) wird durch die Substitution mit den Vgl-Tabletten gesenkt. Die Einnahme der Tü-Tabletten führt zu weiterer Reduktion in den Normalbereich, 6,11 g. Nach Absetzen der Therapie ist ansteigende Tendenz erkennbar.

Lipidester:

Die Einnahme der Vgl-Tabletten führt zu deutlicher Abnahme der pathologisch erhöhten mittleren Esterwerte der Leerphase, 17,49 g/24 h (s=1,44) auf 7,28 g (s=2,80). Durch die Tü-Tabletten-Therapie erfolgt ein Absinken des Estergehaltes <1 g/24 h am 11. Tag. Nach Absetzen der Medikation ist ansteigende Tendenz erkennbar.

Unverseifbare Anteile:

Der Gehalt an unverseifbaren Anteilen liegt während des Untersuchungszeitraumes <1,1 g/24 h.

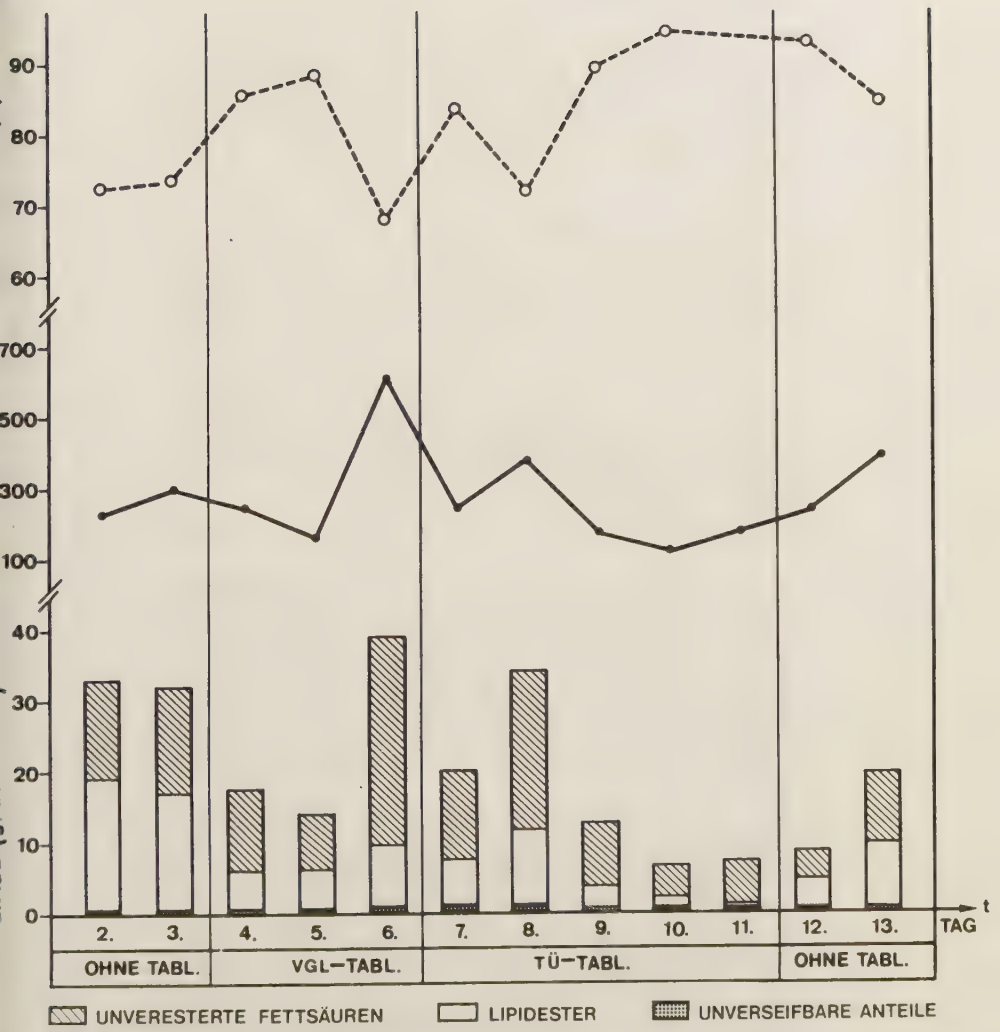


Abb. 14 Fettresorptionskoeffizient, Tagesstuhlmenge, Lipide im 24h-Stuhl von R.F. mit und ohne Pankreasenzymsubstitution

Gesamtlipide:

Der pathologisch erhöhte mittlere Lipidgehalt von 32,34 g/24 h (s=0,94) wird durch die Vgl-Tabletten-Gabe um etwa die Hälfte gesenkt. In der Tü-Tabletten-Phase ist Absinken der Werte in den Normalbereich erkennbar. An den folgenden behandlungsfreien Tagen ist ansteigende Tendenz ersichtlich.

Fettresorptionskoeffizient:

Die mittlere Fettresorption (72,99 %, s=0,74) wird durch die Vgl-Tabletten-Behandlung verbessert. Am Ende der Tü-Tabletten-Periode wird normale Fettresorption erreicht, 94,12 %. In der behandlungsfreien Nachperiode ist sinkende Tendenz erkennbar.

Es besteht eine positive Korrelation zwischen dem Fettresorptionskoeffizienten einerseits und dem Stuhlgewicht, den unveresterten FS und den Lipidestern andererseits.

Körpergewicht (Tab.11) und Angaben zum Befinden:

Der leicht übergewichtige Patient, 82 kg, 183 cm, hat während der Studie 3,5 kg abgenommen. In der Vorperiode wurden Blähungen, leichte Schmerzen und Übelkeit angegeben. Die Blähungen nahmen unter Substitution zu, Übelkeit und Schmerzen nahmen ab. Der Rückgang der Steatorrhoe und der täglichen Stuhlfrequenz wurden als angenehm empfunden.

Bewertung:

Die Enzymsubstitution führt zu Normalisierung der Fettverwertung. Die Tü-Tabletten zeigen bessere therapeutische Wirkung als die Vgl-Tabletten. Als Gründe können angenommen werden: Die aus den schnell zerfallenden Tü-Tabletten freigesetzte Lipase kann bereits im neutralen Milieu des Magens (pH = 7/8) ihre lipolytische Wirkung ohne Aktivitätsverlust entfalten und sich mit dem Speisebrei vermischen. Die Spaltprodukte werden resorbiert. Die Abnahme der Glyceride führt zu Rückgang der bakteriellen Fettspaltung und der Steatorrhoe.

Die aus den Vgl-Tabletten in 60 - 90 Min. freigesetzte Lipase vermischt sich unzureichend mit der Nahrung, spaltet die Glyceride unvollständig und weiter distal. Infolge der unvollständigen Resorption der Spaltprodukte und der bakteriel-

len Fettspaltung erscheinen noch Fettsäuren im Stuhl. Motilitätsstörungen des Magens und Duodenums liegen nicht vor.

Der Patient hat einen guten Allgemeinzustand. Die Gewichtsabnahme ist vermutlich auf die Umstellung von der sehr fettreichen häuslichen Kost auf die Studiendiät zurückzuführen.

10. E. V., geb. 3.2.1937 (Abb. 15)

Stuhlgewicht, Frequenz, Aussehen:

Während des Untersuchungszeitraumes wird 1 x täglich mittelbrauner, dickbreiiger, ungeformter Stuhl abgesetzt von normalem Durchschnittsgewicht (<225,00 g).

Unveresterte Fettsäuren:

Die Gabe der Vgl-Tabletten führt zu leichtem Anstieg des mittleren FS-Gehaltes von 5,73 g (s=4,14) auf 7,56 g (s=4,71). In der Tü-Tabletten-Periode erfolgt Abnahme des Gehaltes. Nach Absetzen der Medikation ist ansteigende Tendenz erkennbar.

Lipidester:

Im Beobachtungszeitraum liegen normale Glyceridwerte vor, <1 g/24 h.

Unverseifbare Anteile:

Der mittlere Gehalt an unverseifbaren Anteilen ist während der Studie <2 g/24 h.

Gesamtlipide:

Der mittlere normale Lipidgehalt (7,26 g, s= 4,99) der Vorphase wird durch die Vgl-Tabletten-Einnahme nicht wesentlich verändert. Die Tü-Tabletten-Gabe führt zu einem Absinken des mittleren Lipidgehaltes in den unteren Normalbereich (3,29 g, s=2,19). Nach Absetzen der Medikation ist ansteigende Tendenz erkennbar.

Fettresorptionskoeffizient:

In der 2. Behandlungsperiode mit den Tü-Tabletten kann die mittlere normale Resorption verbessert werden von 92,61 % (s=4,36) auf 97,26 % (s= 1,82). Nach Absetzen der Tabletten ist sinkende Tendenz erkennbar.

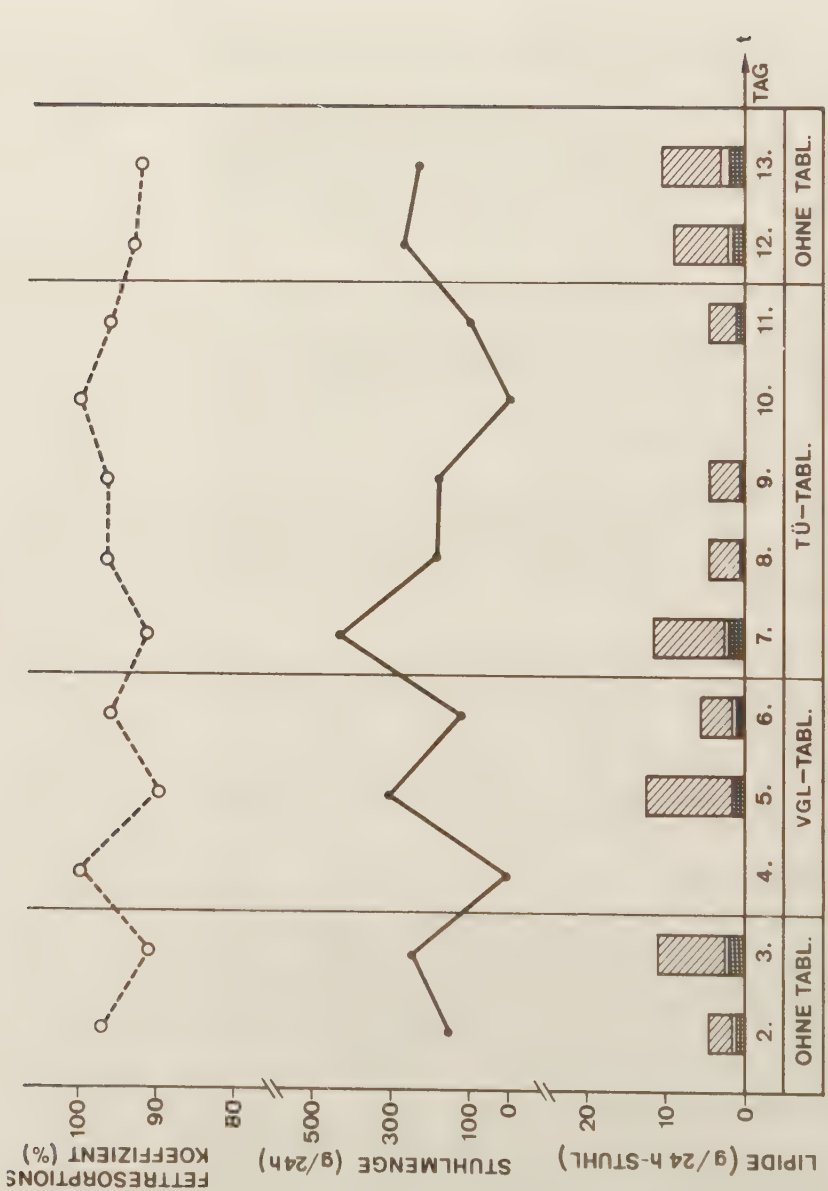


Abb. 15 Fettresorptionskoeffizient, Tagesstuhlmenge, Lipide im 24h-Stuhl von E.V. mit und ohne Pankreasenzymsubstitution

Es besteht eine positive Korrelation zwischen dem Fettresorptionskoeffizienten einerseits und der Stuhlmenge und dem FS-Gehalt andererseits.

Körpergewicht (Tab.11) und Angaben zum Befinden:

Der athletische, untergewichtige Patient, 63,9 kg, 193 cm, hat während der Studie 0,9 kg zugenommen. Er aß mit gutem Appetit. Es wurden keinerlei Beschwerden angegeben. Der Allgemeinzustand und das Wohlbefinden des Patienten haben sich während der Studie sichtbar gebessert.

Bewertung:

Der Stuhlfettgehalt des Patienten ist - trotz pathologischer Pankreasfunktionsdiagnostik (T/K-Quotient = 14,8 %) - im Normalbereich. Die Enzymsubstitution führt daher zu keiner signifikanten Veränderung des Gehaltes.

Der Allgemeinzustand und das Wohlbefinden des Patienten können aber sichtbar gebessert werden.

b) Ergebnisse der Patienten des 1. Prüfplanes (Tab.3-7)

Die Ergebnisse der 5 Patienten, die in die Studie mit dem 1. Prüfplan aufgenommen wurden, werden unter Vorbehalt dargestellt. Die Homogenisierung des Stuhles mit Propellerrührer bei diesen Patienten war unzureichend. Der 1. Tag jeder Periode wird von der Betrachtung ausgeschlossen (= Adaptation).

Stuhlgewicht:

Das erhöhte Stuhlgewicht nimmt unter Tü-Tabletten-Gabe bei 2 Vpn ab, bleibt bei 2 Vpn unverändert. Bei einem Patient ist ein Anstieg erkennbar.

In der behandlungsfreien Phase ist bei 4 Vpn eine Zunahme der Stuhlmenge zu erkennen.

Die Einnahme der Vgl-Tabletten führt bei 4 Vpn zu einem Absinken der Stuhlmenge. Ein Patient zeigt keine Veränderung.

Unveresterte Fettsäuren:

Durch die Einnahme der Tü-Tabletten können bei 4 Vpn die erhöhten FS-Werte gesenkt werden. In der behandlungsfreien Phase ist ansteigende Tendenz erkennbar. Die Einnahme der Vgl-Tabletten führt bei 2 Vpn zu einem Anstieg, bei 2 Vpn zu einem Abfall der Werte.

1 Patient weist in der Leerphase Normalwerte auf, die durch Substitution nicht verändert werden.

Lipidester:

Der pathologisch erhöhte Esterwert eines Patienten (Tab. 4) kann durch Tü-Tabletten-Therapie in den Normalbereich gesenkt werden. Die normalen bis leicht erhöhten Werte der übrigen 4 Vpn erfahren durch die Einnahme keine Veränderung.

In der medikationsfreien Periode ist bei 3 Vpn ein Anstieg, bei 2 Vpn keine Veränderung zu erkennen.

Die Werte der Vgl-Periode unterscheiden sich nicht signifikant von den Werten der Tü-Tabletten-Phase.

Unverseifbare Anteile:

Der Gehalt an unverseifbaren Lipiden liegt während des Untersuchungszeitraumes bei 3 Vpn <1 g/24 h. Ein Patient weist in der Vorperiode erhöhte Werte auf, die unter Therapie gesenkt werden. Bei einem Patienten sind in der Vgl-Tabletten-Periode pathologisch erhöhte Werte erkennbar (Tab. 4).

Gesamtlipide:

Bei 4 Vpn führt die Einnahme der Tü-Tabletten zu Reduktion des erhöhten Gesamtlipidgehaltes.

Die Normalwerte eines Patienten zeigen keine Veränderung.

In der substitutionsfreien Phase erkennt man bei 3 Vpn einen Anstieg, bei 2 Vpn keine Veränderung der Werte.

Bei einem Patient sind in der Vgl-Tabletten-Perio-

de höhere Werte erkennbar als in der Tü-Tabletten-Phase. Bei 4 Vpn ist kein Unterschied zu ersehen.

Fettresorptionskoeffizient:

Durch Einnahme von Tü-Tabletten werden bei einem Patienten mit erniedrigter Fettwertung Normalwerte erreicht (Tab. 4). Bei 4 Vpn mit normaler Fettverwertung erfolgt durch Gabe beider Präparate keine wesentliche Veränderung (84,79 - 98,30 %).

In der behandlungsfreien Phase ist bei 3 Vpn eine Abnahme der Resorption erkennbar.

Unter Vgl-Tabletten-Gabe sinkt bei 1 Vpn der Koeffizient deutlich unter den Wert der Tü-Tabletten-Periode (Tab. 4).

Körpergewicht (Tab.11) und Angaben zum Befinden:

4 Vpn nahmen während der Studie an Gewicht zu. Ein Patient hat 0,3 kg abgenommen.

In der behandlungsfreien Periode werden von einem Patienten starke Blähungen und leichte Schmerzen angegeben. Unter Enzymgabe nehmen die Schmerzen ab, die Blähungen werden nicht beseitigt. Ein Patient gab leichte Beschwerden, Blähungen, Übel-

keit, Schmerzen an, die durch Therapie beseitigt werden. Drei Vpn gaben keine Beschwerden an. Der Allgemeinzustand und das Wohlbefinden hat sich bei allen Patienten sichtbar gebessert.

E Versuch der statistischen Auswertung

a) Signifikanz:

Für die Mittelwerte folgender Parameter von 10 Patienten wurde der Versuch einer statistischen Auswertung unternommen hinsichtlich Stuhlmenge, unveresterte Fettsäuren, Lipidester, unverseifbare Anteile, Gesamtlipide, Fettresorptionskoeffizient (Tab. 12 - 17). Die Unterschiede zwischen den Werten der Tü-Tabletten-Periode bzw. Vgl-Tabletten-Periode und den Werten der behandlungsfreien Vorperiode wurden mit dem gepaarten t-Test auf Signifikanz geprüft. Die Berechnungen wurden mit dem Tischrechner HP 9810 durchgeführt. Die Irrtumswahrscheinlichkeit wurde der Tabelle "Signifikanz gegen Null" entnommen (251).

Signifikante Unterschiede konnten nur bei folgenden Parametern festgestellt werden:

Der Fettresorptionskoeffizient wird unter Tü-Tabletten-Einnahme signifikant erhöht ($p < 0{,}02$) (Tab. 17). Der Gesamtlipidgehalt wird unter Tü-Tabletten-Einnahme signifikant gesenkt ($p < 0{,}05$) (Tab. 16). Die Stuhlmenge wird unter Tü-Tabletten-Gabe signifikant gesenkt ($p < 0{,}05$) (Tab. 12).

Der FS-Gehalt wird unter Tü-Tabletten-Gabe in 7 von 10 Fällen signifikant gesenkt ($\bar{x}$ = 6,42, s = 3,08, p <0,02, (Patient 1-3,5,6,9,10) Tab. 13)).

Die Mittelwerte der 10 Patienten zeigen eine breite interindividuelle, teilweise auch intraindividuelle Streuung, welche auf die unterschiedlichen Krankheitsbilder zurückgeführt werden kann.

b) Unmöglichkeit der statistischen Auswertung:

Voraussetzung für die statistische Auswertung von Ergebnissen ist die Bildung von Gruppen, sog. Blöcken, innerhalb derer die Versuchspersonen weitgehend übereinstimmen. Da die "exokrine Pankreasinsuffizienz" nur selten als isoliertes Krankheitsbild auftritt, sondern meist als Folge- oder Begleiterkrankung in Erscheinung tritt - wie aus unserer Studie zu ersehen ist -, ist die Bildung gleichartiger "Blöcke" nur aus einer viel größeren Zahl von Patienten möglich.

Anhand der Diagnostik könnten die 10 Vpn folgenden Gruppen zugeordnet werden:

1. Patienten ohne Operationen mit CCP: R. F.,

K. S., R. M.

2. Patienten mit Pankreasteilresektion, Duodenopankreatektomie, CCP: S. S., E. V., R. S. - und Dünndarmteilresektion: E. B.

3. Patienten mit B-II-OP, Dünndarmteilresektion, leichter PI: E. S.

4. Patienten mit B-II-OP, Pankreasteilresektion, Cystojejunostomie, Cholezystektomie, CCP: E.H.

Eine statistisch relevante Auswertung der gleichartigen "Blöcke" könnte nur mit einer wesentlich größeren Patientenzahl erfolgen, die nicht zur Verfügung stand. Die vorliegende Auswertung der Ergebnisse unserer Vpn mit unterschiedlichen Krankheitsbildern kann daher nicht als statistisch relevant angesehen werden.

F Ergebnisse und Diskussion

Die 10 PI-Patienten des 2. Prüfplanes stellten kein einheitliches Krankengut dar. Die exokrine PI war hinsichtlich Schweregrad und Genese unterschiedlich.

a) Stuhllipide der unbehandelten Patienten:

Eine tägliche Ausscheidung von mehr als 7 - 10 g Fett wird als pathologisch angesehen und als Steatorrhoe bezeichnet (45,51).

9 Patienten wiesen unbehandelt erhöhte mittlere Gesamtlipidwerte zwischen 9,5 und 62,0 g/die auf, 1 Patient hatte Normalwerte (Tab. 16, Abb. 24, 25). Bei 5 Vpn lagen stark erhöhte Ester- und FS-Werte vor, bei 3 Vpn normale Ester-, aber erhöhte FS-Werte, bei 2 Vpn normale Ester- und leicht erhöhte FS-Werte (Tab. 13,14, Abb. 18-21).

Stark erhöhte FS- und Esterwerte können von folgenden Funktionsstörungen herrühren:
Die Hydrolyse der Nahrungsglyceride ist durch Lipasemangel vermindert (12,45,48). Die unverdaute Nahrung im Darmlumen bildet guten Nährboden für abnormes Bakterienwachstum,"bacterial overgrowth" (12,63). Die bakteriell synthetisierten (3,12,64,

66) und aus den Glyceriden abgespaltenen langkettigen FS (12,67) werden im distalen Verdauungstrakt nur unvollständig resorbiert und erscheinen im Stuhl. Bei PI-Patienten wurden im Stuhl nur mäßig erhöhte Triglyceride, aber signifikant erhöhte FS gefunden (67,229).

Die Mikroorganismen können auch für gestörte Mizellbildung durch Dekonjugation der konjugierten Gallensäuren verantwortlich sein (46). FS und Monoglyceride werden ausgeschieden (3).

Nach Magenteilresektion (2 Patienten) ist die Vermischung der Verdauungsenzyme und des Gallensaftes mit der Nahrung ungenügend wegen der gestörten Magen-Darm-Motorik (3,48,167). Außerdem wird eine Störung der hormonellen Steuerung der Pankreas- und Gallensekretion angenommen (3,45, 48). Die unverdauten Fette werden bakteriell oder enzymatisch im distalen Intestinaltrakt verseift und die FS ausgeschieden.

Nach Dünndarmteilresektion (2 Patienten) fehlt die Resorptionsoberfläche für die Fettspaltprodukte (3,20,56). Das Fehlen des Ileums führt durch Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs zur Ausscheidung der konjugierten Gallen-

säuren, welche für die Mizellbildung notwendig sind (3,45,46,48,56). Die Fettspaltprodukte werden ausgeschieden.

Nach Cholezystektomie (1 Patient) wurden mangelnde Stimulierung der Pankreassekretion und verminderte Lipaseaktivierung beobachtet (232).

Bei normalen Esterwerten und leicht bis mäßig erhöhten FS-Werten können folgende Bedingungen vorliegen:
Trotz pathologischer Diagnostik können wegen der hohen Reservekapazität des Pankreas ausreichend Enzyme sezerniert werden (13). Andererseits kann durch Anpassung der Bakterienflora an die veränderten Verdauungsverhältnisse bakterielle Glyceridspaltung erfolgen. Es wird von pankreaslosen Patienten berichtet, bei denen ohne Fermentzufuhr eine normale Fettverdauung vorlag. Man nimmt eine Fermentproduktion der Darmbakterien und des Darmepithels an (67). Speziell bei Alkoholikern wurde von C. K. Ahams et al. (252) mittels des Treitz-Ligamentversuchs ein starker Anstieg der "Lingual Lipase" auf 83 $\pm$ 5 % der Gesamtlipaseaktivität gemessen. Dieses Enzym spaltet langkettige Triglyceride bei saurem Milieu und bedarf dazu keiner Gallensäure.

b) Stuhlgewicht (Tab. 12, Abb. 16,17):

Bei einer täglichen Stuhlmenge über 200 - 300 g wird eine PI behandlungsbedürftig (9,15). Bei Pankreas- und Magenresezierten wird bereits ab 150 g/die eine quantitative Fäceslipidbestimmung empfohlen (179,232).

9 Vpn wiesen unbehandelt mittlere Tagesstuhlmengen zwischen 270 g und 800 g auf, 1 Patient 200 g. Das mittlere erhöhte Stuhlgewicht wurde unter Tü-Tabletten-Gabe signifikant reduziert von 393,02 g (s=233,27) auf 360,85 g (s=221,37) ($p < 0,05$). Bei 6 Patienten sank die Tagesstuhlmenge in den Normalbereich ab <300 g.

In der Vgl-Tabletten-Periode war bei 6 Vpn Abnahme, bei 4 Vpn Zunahme der Stuhlmenge zu erkennen. Bei 3 Patienten wurden normale Stuhlmengen erreicht (<300 g/24 h). Nach Absetzen der Behandlung stiegen die Werte bei 60 % der Patienten an, bei 30 % sanken die Werte, bei 10 % erfolgte keine Veränderung. Die mittlere erhöhte Stuhlfrequenz konnte durch Therapie ebenfalls gesenkt werden.

und mit Pankreasenzymsubstitution;

- n = 2 (2. - 3. Tag der Phase), ++ n = 4 (2. - 5. Tag der Phase),
+++ n = 1 (2. Tag der Phase)

	ohne Tabl.		Tü-Tabl.		Vgl-Tabl.		ohne Tabl.	
Name	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s
E.B.	+409,00	41,01	+278,00	142,80	++248,25	172,01	+++493,00	
K.S.	802,00	7,07	373,00	44,54	539,25	59,74	479,00	
R.M.	415,00	299,80	295,00	66,46	387,75	156,81	425,00	
R.S.	780,00	28,28	585,50	238,30	682,66	126,20	684,00	
S.S.	+317,50	2,12	++183,75	197,07	+186,50	106,77	+++201,00	
M.S.	284,50	5,94	237,25	37,26	332,00	12,72	394,00	
E.S.	552,50	108,20	498,50	92,39	254,50	7,77	330,00	
H.E.	700,00	240,41	838,50	152,50	708,50	241,12	775,00	
R.F.	264,50	53,03	206,50	11,04	382,00	391,61	382,00	
E.V.	200,00	70,71	112,50	82,91	212,50	137,90	225,00	
n = 10	393,02	233,27	360,85	221,37	393,39	189,75	438,80	181,73
Signif.			$p < 0,05$		n. s.			

n. s. = nicht signifikant

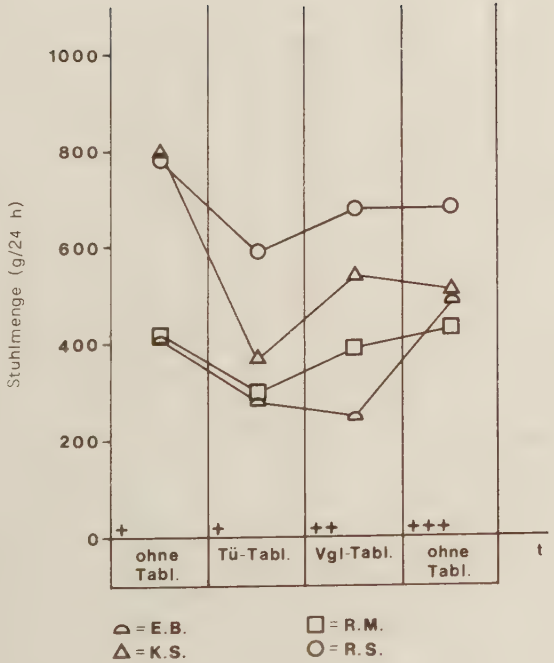


Abb. 16 Mittelwerte der Tagesstuhlmenge ohne und mit Pankreasenzymsubstitution
+ (n = 2) 2. 3. Tag der Phase; ++ (n = 4) 2. - 5. Tag der Phase; +++ (n = 1) 2. Tag der Phase

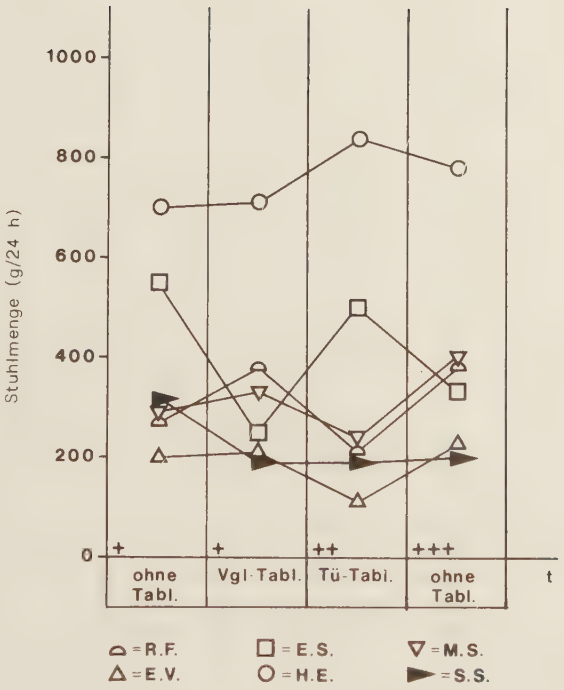


Abb. 17 Mittelwerte der Tagesstuhlmenge ohne und mit Pankreasenzymsubstitution
+ (n=2) 2.-3. Tag der Phase; ++ (n=4) 2.-5. Tag der Phase; +++ (n=1) 2. Tag der Phase

Das erhöhte Stuhlgewicht ist durch hohen Wassergehalt bedingt:
Das abnorme Bakterienwachstum als Folge der unverdauten Nährstoffe ist für eine Reihe chemischer Reaktionen verantwortlich, die zur Entstehung langkettiger FS und Hydroxy-FS und Gallensäuren führen (3,12,51,58,63-67,69,70). Die genannten Reaktionsprodukte wirken im Darmlumen hyperosmolar, hemmen die Rückresorption von Wasser und Elektrolyten und verursachen voluminöse Stühle bei Maldigestion. Die Höhe des Stuhlgewichtes hängt demnach vom Ausmaß der Bakterientätigkeit ab.

Durch Pankreasenzymzufuhr wird die Verdauung verbessert, der Anteil unverdauter Nahrung - Nährboden für Bakterien - verringert. Die Abnahme des Bakterienwachstums hat Zunahme der Wasserresorption und Rückgang des Stuhlvolumens zur Folge.

Wegen der besonderen anatomischen Verhältnisse bei B-II- und Dünndarmteilresezierten kann die Nahrungsaufspaltung durch die zugeführten Enzyme nur unvollständig erfolgen. Das ausgeprägte Bakterienwachstum nimmt unwesentlich ab und ist für große Stuhlmengen verantwortlich.

Bei 6 Patienten konnten wir eine Korrelation zwischen der Reduktion des Stuhlfettgehaltes und des Stuhlgewichtes feststellen. Diese Beziehung wurde von einer Vielzahl Autoren bei klinischen Studien nachgewiesen (8,19,25,176,196,231,233).

c) Unveresterte Fettsäuren (Tab. 13, Abb. 18,19):

Die Enzymzufuhr führte nicht zu Normalisierung des erhöhten FS-Gehaltes. Bei 6 Patienten war Abnahme des mittleren erhöhten FS-Gehaltes durch die Einnahme der Tü-Tabletten zu erkennen, bei 2 Vpn stieg der Gehalt an, 2 Patienten zeigten keine Veränderung. Durch Vgl-Tabletten-Medikation erfolgte bei 50 % der Patienten Senkung, bei 50 % Anstieg der FS-Werte. Es war kein signifikanter Wirksamkeitsunterschied zwischen beiden Behandlungsphasen ersichtlich. Der mittlere FS-Gehalt (13,13 g, s=5,17) zeigte geringe Abnahme unter Tü-Tabletten-Gabe (11,06 g, s=8,02), geringe Zunahme während Vgl-Tabletten-Einnahme (14,15 g, s=9,85). Der FS-Anstieg bei 5 Vpn nach Absetzen der Therapie bedeutet vermehrte bakterielle Spaltung der unverseiften Glyceride.

Der hohe FS-Gehalt bei 8 Patienten kann so erklärt werden:

24 h-Stuhl (g/24 h) ohne und mit Pankreasenzymsubstitution;
+ n = 2 (2. - 3. Tag der Phase), ++ n = 4 (2. - 5. Tag der Phase),
+++ n = 1 (2. Tag der Phase)

	ohne Tabl.		Tü-Tabl.		Vgl-Tabl.		ohne Tabl.	
Name	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s
E.B.	13,05+	5,88	5,10+	4,56	8,21++	1,93	12,18+++	
K.S.	17,46	8,57	6,73	3,61	9,83	1,89	8,25	
R.M.	11,34	5,93	5,09	1,83	4,29	2,12	8,03	
R.S.	19,78	6,84	20,49	0,72	34,14	4,43	13,42	
S.S.	7,25+	0,50	4,24++	3,98	4,57+	2,33	5,70+++	
M.S.	10,00	1,43	10,56	3,80	13,03	5,76	11,83	
E.S.	21,41	3,42	25,46	12,26	14,16	1,76	18,18	
H.E.	10,85	2,81	19,69	4,45	27,12	5,85	14,60	
R.F.	14,41	0,53	10,58	8,24	18,38	14,09	9,96	
E.V.	5,73	4,14	2,65	1,77	7,56	4,71	7,50	
n = 10	13,13	5,17	11,06	8,02	14,13	9,85	10,96	3,80
Signif.			n. s.		n. s.			

n. s. = nicht signifikant

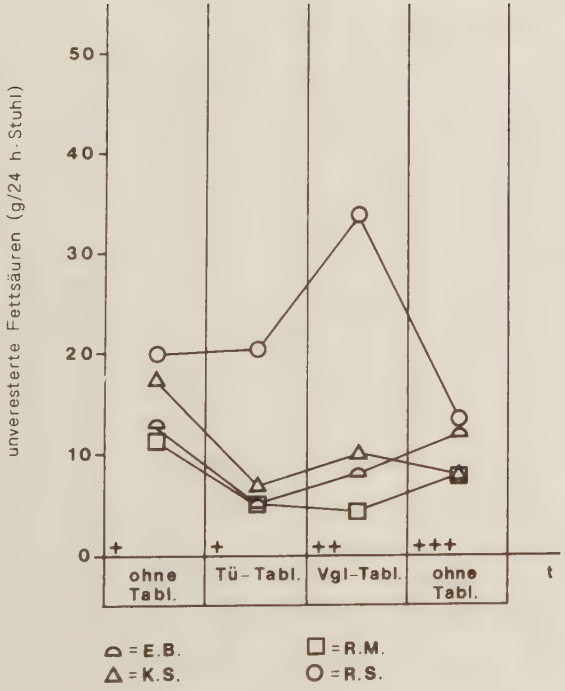


Abb. 18 Mittelwerte der unveresterten Fettsäuren im 24 h-Stuhl ohne und mit Pankreasenzymsubstitution + (n=2) 2.-3. Tag der Phase; ++ (n=4) 2.-5. Tag der Phase; +++ (n=1) 2. Tag der Phase

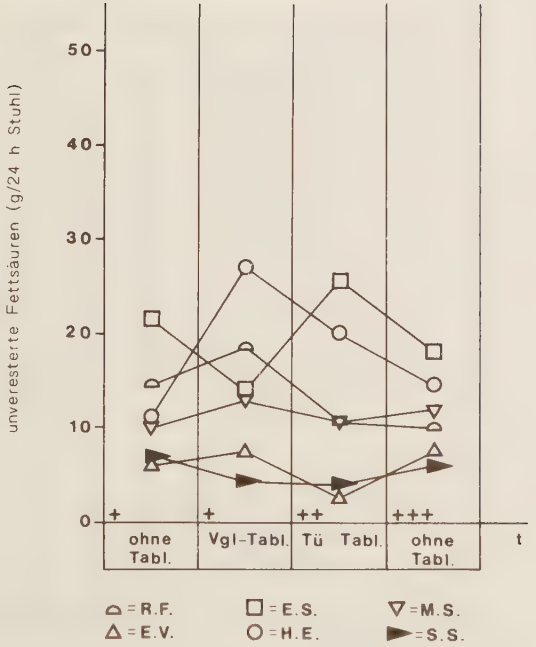


Abb. 19 Mittelwerte der unveresterten Fettsäuren im 24 h Stuhl ohne und mit Pankreasenzymsubstitution + (n = 2) 2. 3. Tag der Phase; ++ (n = 4) 2. 5. Tag der Phase; +++ (n = 1) 2. Tag der Phase

1. Das Enzympräparat wirkt, aber so weit distal, daß die Verseifung zwar erfolgt, aber die Resorption unvollständig ist.

2. Das Enzympräparat wirkt fettspaltend, aber die Absorption ist gestört (Malabsorption).

3. Das Enzympräparat vermischt sich im Magen unvollständig mit dem Speisebrei wegen gestörter Magenperistaltik und beschleunigter Magen-Darm-Passage. Aus den ungespaltenen Glyceriden werden bakteriell FS abgespalten und ausgeschieden.

4. Das Enzympräparat wirkt, aber wegen des gestörten Gallensäuremetabolismus ist die Mizellbildung gestört.

5. Die veränderte Bakterienflora kann den vollständigen Abbau der langkettigen FS zu kurzkettigen, flüchtigen FS nicht vornehmen.

d) Lipidester (Tab. 14, Abb. 20,21):

Die bei 50 % der Patienten normalen Esterwerte (<1,5 g/24 h) - trotz hochgradiger PI - wurden durch die Pankreatingabe nicht wesentlich beein-

Tab. 14 Mittelwerte und Standardabweichungen der Lipidester im 24 h-Stuhl (g/24 h) ohne und mit Pankreasenzymsubstitution;
+ n = 2 (2. - 3. Tag der Phase), ++ n = 4 (2. - 5. Tag der Phase),
+++ n = 1 (2. Tag der Phase)

	ohne Tabl.		Tü-Tabl.		Vgl-Tabl.		ohne Tabl.	
Name	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s
E.B.	+1,58	1,98	+5,37	4,31	++0,72	0,89	+++0,84	
K.S.	14,59	1,87	1,11	0,12	3,87	0,90	2,98	
R.M.	1,54	1,41	0,06	0,05	0,11	0,15	1,01	
R.S.	20,39	0,67	15,51	3,11	13,59	2,74	7,21	
S.S.	+1,87	2,26	++0,45	0,48	+0,37	0,52	+++0,30	
M.S.	0,77	1,08	0,75	0,85	2,51	2,50	0,00	
E.S.	10,94	1,61	5,84	2,01	1,96	0,25	6,28	
H.E.	49,08	36,21	9,09	4,87	11,53	6,48	19,11	
R.F.	17,49	1,44	3,93	4,42	7,28	2,80	9,08	
E.V.	0,23	-0,07	0,12	-0,02	0,11	0,15	0,94	
n = 10	11,85	15,16	4,22	5,00	4,21	4,94	4,78	5,99
Signif.			n. s.		n. s.			

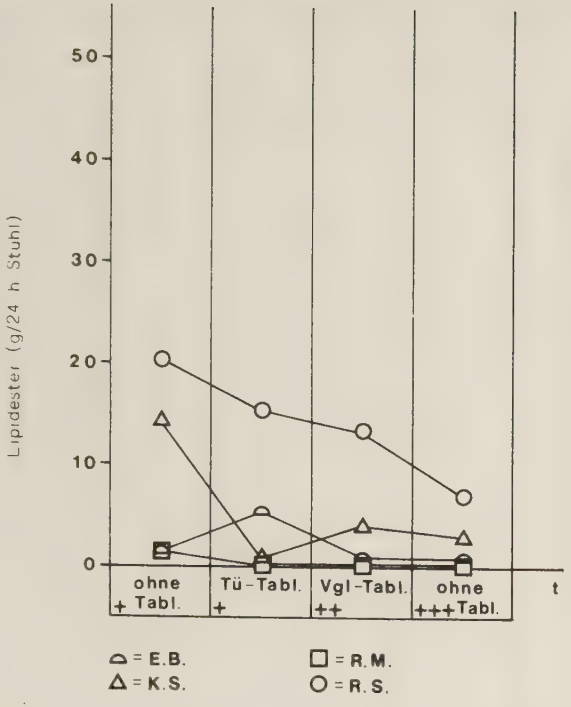


Abb. 20 Mittelwerte der Lipidester im 24 h-Stuhl ohne und mit Pankreasenzymsubstitution
+ (n=2) 2. 3. Tag der Phase; ++ (n=4) 2.-5. Tag der Phase; +++ (n=1) 2. Tag der Phase

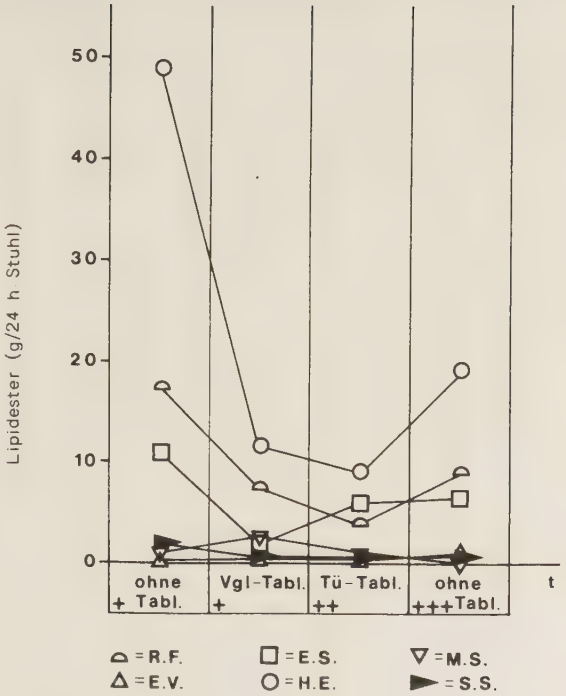


Abb. 21 Mittelwerte der Lipidester im 24 h-Stuhl ohne und mit Pankreasenzymsubstitution
+ (n=2) 2.-3. Tag der Phase; ++ (n=4) 2.-5. Tag der Phase; +++ (n=1) 2. Tag der Phase

flußt. Die erhöhten Esterwerte der anderen Patienten wurden durch Pankreatingabe beträchtlich gesenkt, in 2 Fällen normalisiert. Beide Präparate reduzierten den mittleren erhöhten Lipidester-Gehalt, 11,85 g (s=15,16), um den gleichen Betrag auf 4,22 g (s=5,00) unter Tü-Tabletten-Einnahme und 4,21 g (s=4,94) unter Vgl-Tabletten-Einnahme. Nach Absetzen der Medikation stiegen die Werte an, manchmal mit Verzögerung.

Bei B-II-Patienten konnte aus folgenden Gründen keine Normalisierung der Esterwerte erreicht werden:

1. Unvollständige Vermischung mit dem Speisebrei erschwert die Glyceridspaltung durch die zugeführte Lipase.

2. Gestörter Gallensäuremetabolismus führt zu verminderter Mizellbildung.

3. Unterschiedliche Verweildauer des Chymus im Magen führt zu breiter intraindividueller Streuung der Tagesesterwerte.

Während die meisten Patienten normo- oder hypoacid waren, könnte bei 1 Patienten (R. S.) mit

Hyperacidität die Lipaseinaktivierung im Magen für die unbefriedigende Wirksamkeit beider Präparate verantwortlich sein.

Die schnell zerfallenden Tü-Tabletten zeigten bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand ohne gastrointestinale Begleiterkrankungen bessere Wirkung als die Vgl-Tabletten.

e) Unverseifbare Anteile (Tab. 15, Abb. 22,23):

Die Werte der unverseifbaren Lipide - 30 % sind erhöht - zeigten durch Pankreatingabe keine signifikante Veränderung. Der mittlere Gehalt wurde von 2,11 g (s=2,10) auf 1,83 g (s=2,47) in der Tü-Tabletten-Phase und auf 1,18 g (s=1,58) in der Vgl-Tabletten-Phase gesenkt.

In den meisten klinischen Therapiestudien wird mit der van-de-Kamer-Methode A der Gesamtlipidgehalt ohne unverseifbaren Anteil bestimmt (19, 34-36,40,165,167,169,173,176,183,196,226,228-231, 233). Nur wenige Autoren untersuchen mit aufwendiger Analytik die unverseifbaren Anteile (116, 130,152,232). Die Bedeutung dieser Lipidfraktion als "Wirksamkeitsparameter" der Pankreatintherapie konnte von uns nicht nachgewiesen werden.

24 h - Stuhl (g/24 h) ohne und mit Pankreasenzymsubstitution; + n = 2 (2. - 3. Tag der Phase), ++ n = 4 (2. - 5. Tag der Phase), +++ n = 1 (2. Tag der Phase)

	ohne Tabl.		Tü-Tabl.		Vgl-Tabl.		ohne Tabl.	
Name	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s
E.B.	+0,34	-0,08	+0,82	0,41	++0,16	0,11	+++0,23	
K.S.	5,67	1,80	0,68	- 0,09	5,43	3,07	0,92	
R.M.	2,59	1,12	1,30	-0,10	1,82	0,83	2,17	
R.S.	1,45	-0,07	0,38	-0,09	1,56	0,09	1,29	
S.S.	+0,31	-0,09	++0,39	0,44	+0,27	-0,07	+++0,66	
M.S.	0,88	0,14	1,01	0,29	1,09	-0,07	1,63	
E.S.	6,02	1,87	5,28	3,39	0,31	0,08	0,48	
H.E.	2,05	0,79	7,47	4,43	0,31	-0,11	1,31	
R.F.	0,49	0,00	0,43	0,23	0,70	0,57	0,51	
E.V.	1,29	0,74	0,51	0,33	1,19	0,69	1,75	
n = 10	2,11	2,10	1,83	2,47	1,18	1,58	1,10	0,64
Signif.			n.s.		n.s.			

n.s. = nicht signifikant

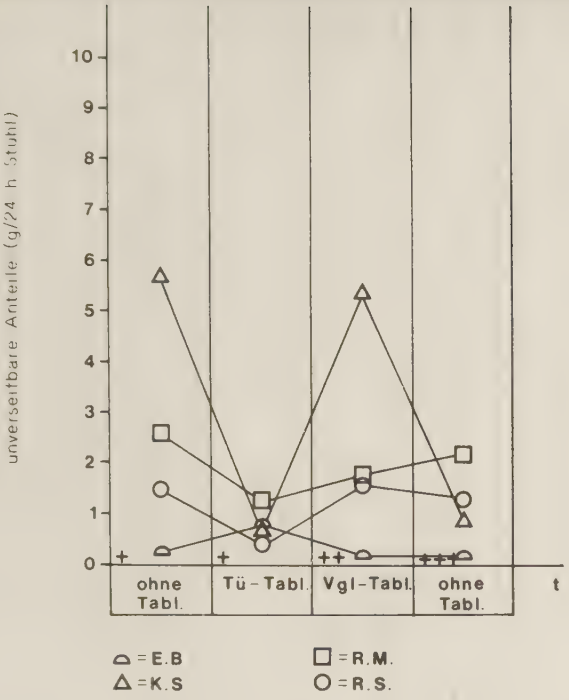


Abb. 22 Mittelwerte der unverseifbaren Anteile im 24 h-Stuhl ohne und mit Pankreasenzymsubstitution + (n=2) 2. 3. Tag der Phase; ++ (n=4) 2.-5. Tag der Phase; +++ (n=1) 2. Tag der Phase

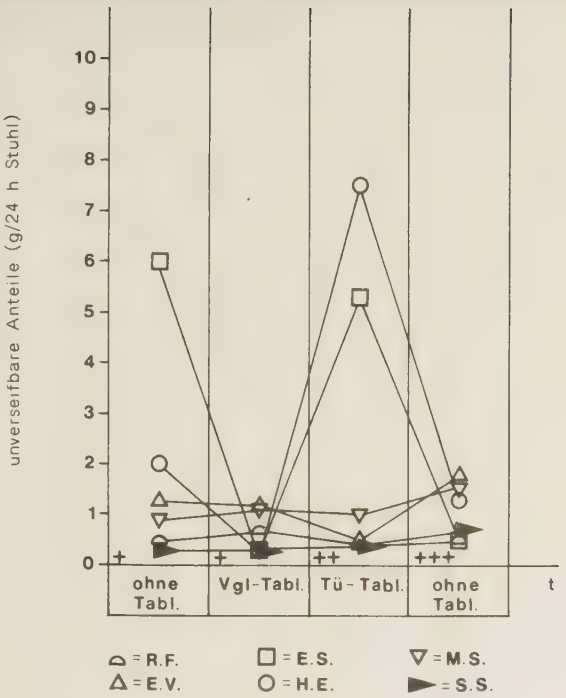


Abb. 23 Mittelwerte der unverseifbaren Anteile im 24 h-Stuhl ohne und mit Pankreasenzymsubstitution + (n=2) 2. 3. Tag der Phase; ++ (n=4) 2.-5. Tag der Phase; +++ (n=1) 2. Tag der Phase

f) Gesamtlipide (Tab. 16, Abb. 24,25):

Die Tü-Tabletten-Einnahme führte zu signifikanter Reduktion des mittleren Totallipidgehaltes von 27,08 g (s=18,02) auf 17,11 g (s=13,75) ($p<0,05$). Durch Verabreichung der Vgl-Tabletten wurde Abnahme auf 19,66 g (s=14,63) erreicht. Die glyceridspaltende Wirkung ist bei beiden Präparaten annähernd gleich. Der höhere FS-Gehalt, Ursache des höheren Gesamtlipidgehaltes, in der Vgl-Tabletten-Periode läßt sich mit dem späten Zerfall dieses Präparates im Gegensatz zum Prüfpräparat erklären.

In der Tü-Tabletten-Phase wurde bei 5 Patienten mit >30 g täglichem Stuhlfettgehalt ein deutlicher Abfall erzielt, bei 1 Patienten Normalisierung. Der leicht erhöhte Stuhlfettgehalt, <16,0 g /die, der übrigen Patienten konnte bei 4 Vpn reduziert werden, davon 3 mal normalisiert (<10 g/die). 1 Patient zeigte keine Veränderung.

In der Vgl-Tabletten-Periode wurde bei 5 Patienten mit >30 g Stuhlfettgehalt 4 mal eine Abnahme, 1 mal eine Zunahme ersichtlich, keine Normalisierung. Der leicht erhöhte Stuhlfettgehalt, <16 g/

(g/24 h) ohne und mit Pankreasenzymsubstitution; + n = 2 (2. - 3. Tag der Phase), ++ n = 4 (2. - 5. Tag der Phase, +++ n = 1 (2. Tag der Phase)

	ohne Tabl.		Tü-Tabl.		Vgl-Tabl.		ohne Tabl.	
Name	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s
E.B.	$^{+}$14,90	7,86	$^{+}$11,29	0,12	$^{++}$9,40	2,78	$^{+++}$13,25	
K.S.	37,72	8,20	8,53	3,64	19,14	3,42	12,14	
R.M.	15,47	8,49	6,45	1,83	6,23	2,95	11,21	
R.S.	41,62	6,15	36,38	2,43	49,30	6,39	21,92	
S.S.	$^{+}$9,44	2,82	$^{++}$5,08	4,44	$^{+}$5,22	2,91	$^{+++}$6,66	
M.S.	11,65	2,38	12,33	4,55	16,63	8,34	13,45	
E.S.	38,38	6,92	36,59	15,52	16,43	1,32	24,95	
H.E.	61,98	39,83	36,26	4,96	38,97	12,32	35,01	
R.F.	32,34	0,94	14,94	12,88	26,39	17,45	19,55	
E.V.	7,26	4,99	3,29	2,19	8,87	5,24	10,19	
n = 10	27,08	18,02	17,11	13,75	19,66	14,63	16,83	8,53
Signif.			$p < 0,05$		$p < 0,1$			

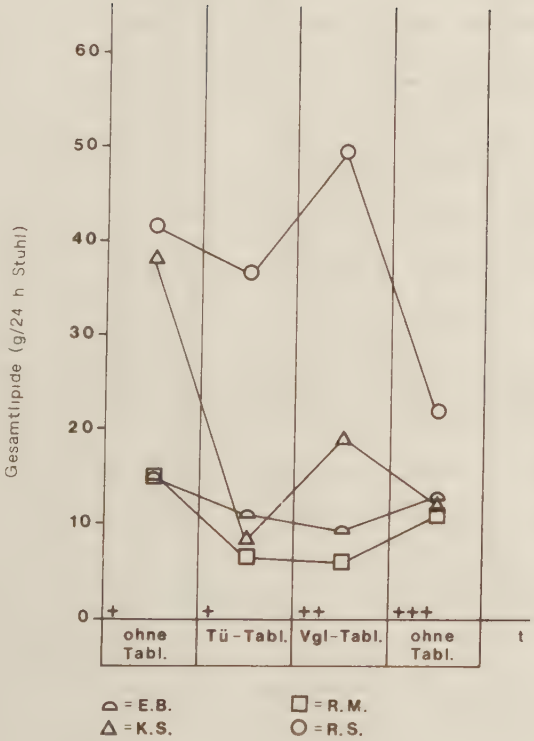


Abb. 24 Mittelwerte der Gesamtlipide im 24 h-Stuhl ohne und mit Pankreasenzymsubstitution + (n=2) 2.-3. Tag der Phase; ++ (n=4) 2.-5. Tag der Phase; +++ (n=1) 2. Tag der Phase

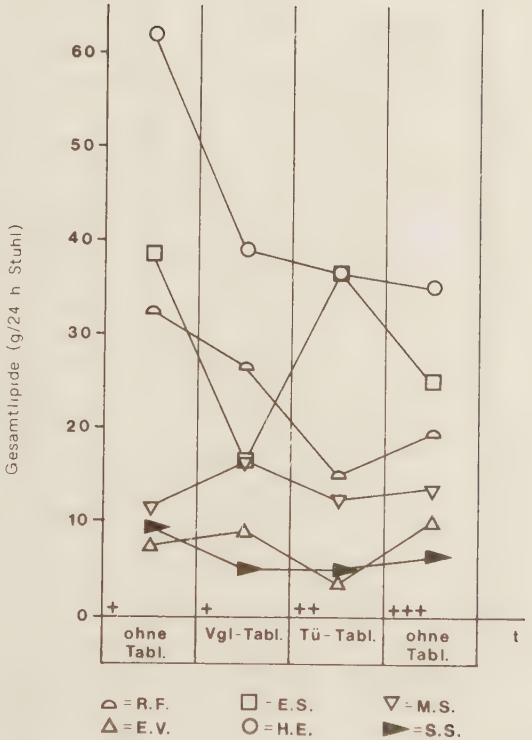


Abb. 25 Mittelwerte der Gesamtlipide im 24 h-Stuhl ohne und mit Pankreasenzymsubstitution + (n=2) 2. 3. Tag der Phase; ++ (n=4) 2. 5. Tag der Phase; +++ (n=1) 2. Tag der Phase

die, der übrigen Patienten wurde 3 mal normalisiert. Bei 2 Patienten war ein Anstieg zu erkennen.

Diese Resultate decken sich mit den Aussagen einiger Autoren, daß nur 0 - 2 % der Normalsekretion an Enzymen notwendig sei, um die Steatorrhoe von 80 g auf 25 g Stuhlfett zu reduzieren, während eine wesentlich größere Enzymzufuhr erforderlich sei, um die Steatorrhoe zu beseitigen (13,172). Völlige Normalisierung der Fettverdauung ist bei PI-Patienten selten möglich (8,67, 163). Therapiestudien in der Literatur zeigen ähnliche Ergebnisse (8,196,231-233). So führte Enzymsubstitution bei einem vergleichbaren Krankengut 5 mal zu Reduktion, 4 mal zu Anstieg des Stuhlfettes. Die Zunahme erfolgte bei Patienten mit verschiedenen gastrointestinalen OP's, z. B. B-II, Cholezystektomie (232).

g) Fettresorptionskoeffizient (Tab. 17, Abb. 26,27):

Resorptionskoeffizient (%)

$$= \frac{\text{(g zugeführt. Fett - g ausgeschied. Fett) x 100}}{\text{g zugeführt. Fett}}$$

Tab. 17 Mittelwerte und Standardabweichungen des Fettresorptionskoeffizienten (%/24 h) ohne und mit Pankreasenzymsubstitution;
+ n = 2 (2. - 3. Tag der Phase), ++ n = 4 (2. - 5. Tag der Phase),
+++ n = 1 (2. Tag der Phase)

	ohne Tabl.		Tü-Tabl.		Vgl-Tabl.		ohne Tabl.	
Name	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s
E.B.	+85,02	7,86	+88,70	0,12	++90,56	2,78	+++86,75	
K.S.	68,56	6,83	92,89	3,04	84,05	2,85	89,88	
R.M.	85,93	7,72	92,85	0,12	94,85	1,90	89,81	
R.S.	69,16	4,56	73,05	1,86	63,47	4,43	83,76	
S.S.	+91,49	2,54	++95,41	4,00	+95,29	2,62	+++93,78	
M.S.	85,44	2,98	84,57	5,69	79,21	10,42	83,19	
E.S.	57,35	7,69	59,34	17,25	81,74	1,46	70,29	
H.E.	31,21	44,13	59,71	5,51	56,70	13,68	63,52	
R.F.	72,99	0,74	87,54	10,73	78,02	14,56	83,71	
E.V.	93,95	4,15	97,26	1,82	92,61	4,36	91,51	
n = 10	74,11	19,03	83,13	14,18	81,65	13,07	83,62	9,63
Signif.			$p < 0,02$		$p < 0,1$			

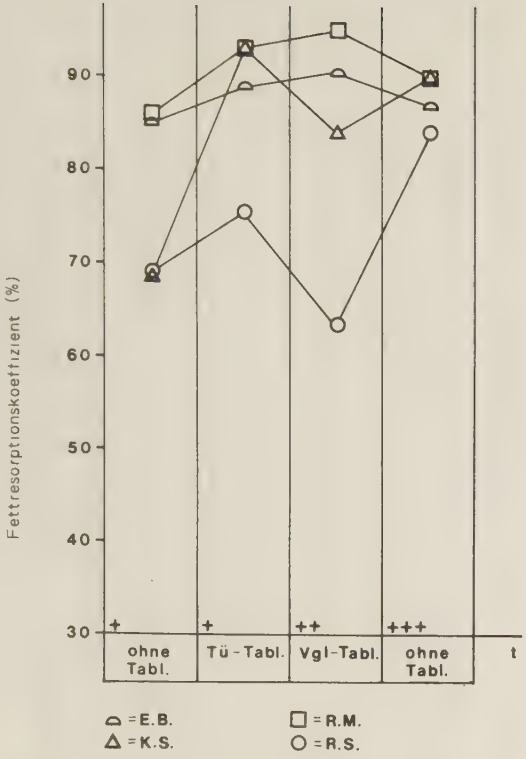


Abb. 26 Mittelwerte des Fettresorptionskoeffizienten ohne und mit Pankreasenzymsubstitution + (n=2) 2. 3. Tag der Phase; ++ (n=4) 2.-5. Tag der Phase; +++ (n=1) 2. Tag der Phase

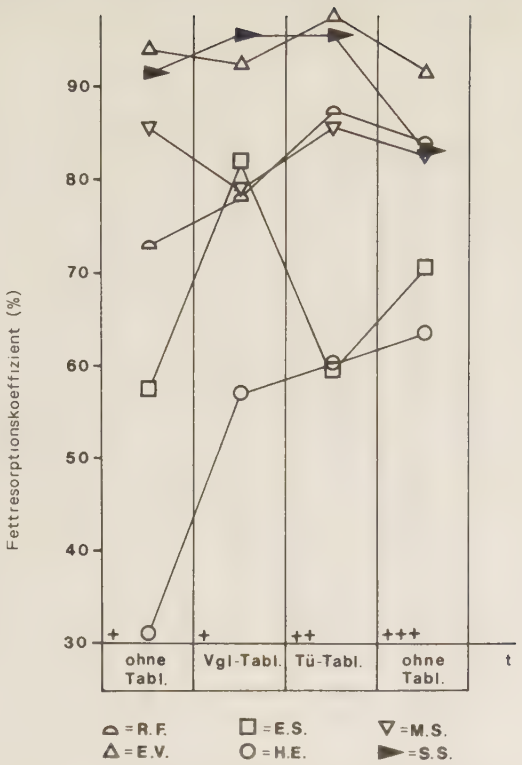


Abb. 27 Mittelwerte des Fettresorptionskoeffizienten ohne und mit Pankreasenzymsubstitution + (n=2) 2.-3. Tag der Phase; ++ (n=4) 2.-5. Tag der Phase; +++ (n=1) 2. Tag der Phase

5 der 10 Vpn wiesen mit 85 - 95 % normale Fettresorption auf. Bei allen Versuchspersonen konnte die Fettverwertung verbessert werden. Der Anstieg des mittleren Resorptionskoeffizienten unter Tü-Tabletten-Gabe von 74,11 % (s=19,03) auf 83,13 % (s=14,18) war signifikant ($p < 0,02$). In der Vgl-Tabletten-Periode wurden 81,65 % (s=13,07) erreicht.

Bei 60 % war die Fettverwertung besser bei den Tü-Tabletten, bei 10 % besser bei den Vgl-Tabletten, bei 30 % ist kein Unterschied erkennbar. Nach Absetzen des Pankreasenzympräparates ist bei 6 Patienten Absinken, bei 4 Patienten Anstieg der Fettresorption erkennbar.

Zwischen dem Fettresorptionskoeffizienten einerseits und dem 24 h-Gesamtlipidgehalt, Lipidester- und FS-Gehalt andererseits besteht eine positive Korrelation. Bei 6 Vpn korreliert der Resorptionskoeffizient auch positiv mit dem Stuhlgewicht.

h) Analytik:

Bei den meisten Therapiestudien wird der Gesamtlipidgehalt - ohne unverseifbare Anteile - mit

der van-de-Kamer-Methode A bestimmt (19,34-36,40, 165,167,169,173,176,181,183,196,226,228,230, 231, 233). Nur wenige Autoren weisen mit aufwendiger Analytik die unverseifbaren Anteile (116,118,119, 232) und die unveresterten FS nach (118,119). Eine Arbeitsgruppe mißt dem Nachweis der Lipidfraktionen für die diagnostische Abgrenzung zwischen Maldigestion und Malabsorption und die Verlaufskontrolle bei Substitutionsbehandlung große Bedeutung bei (134,229). Der Wert der Stuhlfettbestimmung zur Therapieeinstellung wird von anderen Autoren bestätigt (8,167,179,183,184), während die Bedeutung für die Differentialdiagnose angezweifelt wird (86,126).

Wir entwickelten eine Variation der van-de-Kamer-Methode B, welche die Bestimmung der unveresterten FS, veresterten FS, unverseifbaren Anteile und Gesamtlipide erlaubt. Der Nachweis der unveresterten und veresterten FS läßt Rückschlüsse auf den Ort der Lipasewirkung zu:

- Abnahme der Esterwerte in Verbindung mit hohen FS-Werten kann bedeuten, daß die Lipasefreisetzung soweit distal erfolgt (lange Zerfallszeit des Präparates), daß die Lipide zwar verseift werden, aber die Resorption der Spaltprodukte

unvollständig ist.

- Abnahme von Ester- und FS-Werten deutet auf rechtzeitige Lipasefreigabe (kurze Zerfallszeit) hin, so daß eine Resorption erfolgt.

Da aber die Wirkung der Pankreasenzyme von einer Vielzahl subjektiver Faktoren abhängt wie Bakterienflora, Magen-Darm-Motorik, pH-Verhältnisse, kann die Differenzierung zwischen unveresterten und veresterten FS nicht als alleiniger Wirksamkeitsparameter dienen.

i) Subjektive Parameter:

Die Beurteilung der Wirksamkeit der Substitutionstherapie darf nicht nur die meßbaren Parameter wie Stuhlfett, Stuhlgewicht und Stuhlfrequenz berücksichtigen. Die Verbesserung des subjektiven Wohlbefindens, z.B. durch Gewichtszunahme und Abnahme von Beschwerden, welches für den Patienten am wichtigsten ist, muß in die Bewertung des Therapieerfolges einfließen. Der größte Therapieerfolg liegt in einer Zunahme der Lebensqualität (176), während eine geringgradige Steatorrhoe oftmals toleriert wird (67).

Bei unseren Patienten konnte durch Therapie das Wohlbefinden verbessert werden. Bei Patienten mit niedrigen bis normalen Fett-Leerwerten lag der Therapieerfolg allein in der Verbesserung des Allgemeinzustandes. Der Behandlungserfolg bei PI, kompliziert durch operative Eingriffe am Verdauungstrakt, war nicht in allen Fällen an der Stuhlfettabnahme erkennbar. Verbessertes Wohlbefinden wurde hingegen von allen Patienten dieser Gruppe angegeben.

Die meisten unserer Patienten nahmen an Gewicht zu (Tab. 11). Die größte Gewichtszunahme erfolgte bei untergewichtigen Patienten. Übergewichtige Patienten und 1 Patient mit operativen Veränderungen des Verdauungstraktes verloren an Gewicht.

Eine unterschiedliche Beeinflussung der genannten Parameter durch die beiden Präparationen war nicht erkennbar.

k) Sind magensaftresistente Tabletten wirksamer als magensaftlösliche?

Unsere Untersuchungen beweisen, daß es Patienten gibt, deren exokrine PI auf ein magensaftlösliches Präparat anspricht und andere, die ein ma-

gensaftresistentes Präparat brauchen - dies ist die Minderheit. Infolgedessen darf man nicht generell fordern, daß Pankreasenzympräparate magensaftresistent im Sinne des Arzneibuches sein müssen.

Als Hauptgrund für das Fehlschlagen der Substitutionstherapie mit Pankreasenzymen wird die saure Inaktivierung der Fermente im Magen angenommen (6,8,19-29). Deshalb werden von vielen Autoren magensaftresistente Überzüge für Pankreatinzubereitungen gefordert, welche aber die Enzyme rechtzeitig und in aktiver Form freisetzen sollen, damit sie für die im Duodenum beginnende Verdauung zur Verfügung stehen (28-32). Häufig lösen sich jedoch die Präparate gar nicht oder erst in distalen Darmabschnitten auf, wo die Verdauungsvorgänge bereits abgeschlossen sind (22, 23,25,26,30,31).

Die unbefriedigende Behandlung mit magensaftresistenten Zubereitungen kann z.T. mit der gestörten Magenmotorik und Magensaftsekretion der PI-Patienten erklärt werden. Es wird berichtet von Hypo- und Achlorhydrie (26,160,161,174,175) und Hyperchlorhydrie (21,34,35,39). Der Duodenal-pH-Wert ist bei PI-Patienten in der späten postpran-

dialen Periode niedriger als bei Gesunden wegen der verminderten $NaHCO_3$-Sekretion (14,19,21,26, 40,173,176,186). Die Enzyme werden entweder unvollständig aus dem dünndarmlöslichen Präparat freigesetzt oder die bereits abgegebenen Enzyme werden inaktiviert.

Die Wirksamkeit von Gelatinekapseln mit dünndarmlöslichen Mikropellets ist z. B. nur bei niedrigem postprandialem Magen- und Duodenal-pH sowie bei Hypochlorhydrie gewährleistet (21,34,39). Bei normaler Magensaftsekretion steigt der pH-Wert postprandial meist rasch auf 6 an und sinkt dann schnell unter 4: die Enzyme werden bereits im Magen freigesetzt und inaktiviert (21,39).

Andererseits wurde bei Gesunden ein konstanter Magen-pH-Wert von 4 - 5 innerhalb der 1. postprandialen Stunde und ein Abfall auf 2 bis zur 4. Stunde gemessen (253). Der pH-Wert des Dünndarms war konstant zwischen pH 6,5 und 8 während der Verdauungsperiode (254). Bei diesen pH-Verhältnissen ist keine Inaktivierung der Enzyme zu erwarten.

Die Notwendigkeit der Magensaftresistenz wurde durch Tierversuche in Frage gestellt, bei welchen

die Pufferung der Magensäure durch die Nahrung selbst erkannt wurde und kein wesentlicher Aktivitätsverlust der im Magen freigesetzten Enzyme nachgewiesen werden konnte (33).

Als weiterer Grund für die geringe Wirksamkeit von e-c-Präparaten, wird die unzureichende Vermischung mit dem Speisebrei angenommen. Bei Patienten mit beschleunigter Magen-Darm-Passage und Anacidie waren Pulver und Granulat am wirksamsten (8,15,20,24,158,163).

Andere Autoren nehmen an, daß e-c-Kapseln zu lange im Magen liegen bleiben und erst ins Duodenum gelangen, wenn der Chymus bereits passiert hat (172,173).

Unsere Ergebnisse machen auch deutlich, daß der Therapieerfolg der Pankreasenzymbehandlung nicht allein von der Galenik abhängt, sondern von der Berücksichtigung einer Vielzahl von Faktoren:

1. Die Indikationsstellung zur Therapie darf nicht nur aufgrund der Diagnostik - einschließlich Stuhlfettbestimmung - erfolgen. Schlechter AZ, Untergewicht, Beschwerden stellen eine Indikation zur Behandlung dar, selbst

beim Fehlen pathologischer Diagnostik. Manche Patienten sind trotz pathologischer Diagnostik nicht behandlungsbedürftig.

2. In-vitro-Untersuchungen erlauben eine Beurteilung der pharmazeutischen Qualität der Handelspräparate. Eine Übertragung der in-vitro-Ergebnisse auf in-vivo-Wirksamkeit ist aber nicht möglich. Bei unseren Untersuchungen konnte kein signifikanter Unterschied in der Wirksamkeit beider Präparate (schnell zerfallende Tü-Tabletten, verzögert zerfallende Vgl-Tabletten) festgestellt werden, obwohl die Tü-Tabletten bei der in-vitro-Testung (45 Min. pH 3, dann Wechsel auf pH 6) nur minimale "Wirksamkeiten" ergaben.

3. Therapiestudien ohne laufende Enzymwertkontrolle sind von geringer Aussagekraft. Einerseits sinkt die Aktivität beim Lagern (33 bzw. 35 % Lipaseaktivitätsverlust unserer Tabletten in 25 Monaten), andererseits werden deswegen im allgemeinen Fabrikationszuschläge in beträchtlicher Höhe undeklariert eingesetzt. Wieviele Einheiten eine bestimmte Tablette zu einer bestimmten Zeit wirklich abgibt, ist ohne laufende Kontrolle unbekannt.

4. Die unterschiedliche Patientenpopulation mit exokriner PI (Alkoholpankreatitis, Pankreasteilresektion, B-II-OP, Mukoviszidose etc.) erfordert bei der Auswahl der Therapie die Einbeziehung des Krankheitsverlaufes und aller Variablen: Alter, Allgemeinzustand, Begleiterkrankungen, Operationen, Magen- und Duodenal-pH, neurologischer Befund, Diätführung zuhause, Magen-Darm-Motorik, Bakterienflora, Medikation.

5. Die optimale Therapie muß individuell ausgetestet werden: verschiedene galenische Formulierungen, Dosisänderung, Zusatztherapie mit Antacida oder H_1-Antihistaminika, Diätmaßnahmen (fettarm, MCT), mehrere Mahlzeiten täglich etc.

6. Die Stuhlfettbestimmung kann nicht allein zur Beurteilung der Wirksamkeit herangezogen werden. Das Wohlbefinden des Patienten muß in die Beurteilung einfließen.

1) Schlußfolgerungen:

1. Pankreasenzympräparate müssen im Kühlschrank aufbewahrt werden und ein Verfalldatum tragen.

2. Eine Ubertragung von in-vitro-Ergebnissen auf in-vivo-Wirksamkeit ist nicht möglich.

3. Pankreatintabletten müssen nicht generell magensaftresistent sein, aber schnell zerfallen.

4. Voraussetzung für erfolgreiche Substitutionsbehandlung ist eine individuelle Therapieeinstellung.

V. Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurde an 10 ausgewählten, vergleichbaren Patienten mit exokriner Pankreasinsuffizienz (PI) unter Bilanzbedingungen die therapeutische Wirksamkeit von 2 Pankreatintablettensorten untersucht und die Relation zu in-vitro-Ergebnissen festgestellt. Der größte Teil der Patienten hatte gastrointestinale Operationen hinter sich. Die PI war meist durch Alkohol verursacht, eine war idiopathisch. Die Prüftabletten (Tü), durch Direkttablettierung hergestellt, zerfielen schnell und pH-unabhängig im Magensaft (2,25 Min.), die Vergleichstabletten (Vgl) protrahiert im Alkalischen (60 - 90 Min.). Tü-Tabletten geben die Enzyme bei pH 6 in 15 Min. völlig frei, Vgl-Tabletten geben ihre Enzyme in rund 90 Min. frei.

Die stationäre Untersuchung dauerte 13 Tage: 3tägige Vorperiode ohne Medikation, aber mit Diät und Beobachtung, 3 Tage lang Tü-Tabletten, 5 Tage lang Vgl-Tabletten (die umgekehrte Folge ergab die gleichen Resultate), 2tägige Nachperiode ohne Medikation. Die Dosierung erfolgte nach den Lipaseaktivitäten im betreffenden Zeitraum und lag zwischen 123 000 und 188 000 FIP-E Lipase pro Tag.*

Mit einer modifizierten van-de-Kamer-Methode B wurden

im 24 h-Stuhl unveresterte Fettsäuren, Lipidester, unverseifbare Anteile, Gesamtlipide bestimmt. Außerdem wurden Stuhl- und Körpergewicht festgestellt und Beschwerden abgefragt.

Der FS-Gehalt der Faeces (13,13 g $\pm$ 5,17) wurde durch Tü-Tabletten reduziert (11,06 g $\pm$ 8,02), stieg durch Vgl-Tabletten an (14,13 g $\pm$ 9,85), Normalwerte wurden nicht erreicht. Die schnell zerfallenden Tü-Tabletten vermischen sich offenbar gut mit dem Speisebrei und führen zu einer Lipidspaltung in oberen Darmabschnitten, wo die Resorption der FS erfolgen kann. Die Fettspaltung durch die verzögert zerfallenden Vgl-Tabletten erfolgt so weit distal, daß die Spaltprodukte unvollständig resorbiert werden. Normalisierung des FS-Gehaltes kann aus folgenden Gründen nicht erreicht werden: aus den wegen beschleunigter Magen-Darm-Passage bei B-II-Patienten ungespaltenen Glyceriden werden bakteriell FS gebildet; Maldigestion ist meist mit Malabsorption verbunden; "bacterial overgrowth" führt zu Störungen der Fettverdauung und des Abbaus von langkettigen FS.

Bei 50 % der Patienten lagen, trotz hochgradiger PI, normale Esterwerte vor, die durch Pankreatingabe nicht wesentlich beeinflußt wurden. Die pathologisch erhöhten Esterwerte der übrigen Patienten wurden beträchtlich

gesenkt, in 3 Fällen normalisiert. Die Abnahme des mittleren Glyceridgehaltes (11,85 g ± 15,16) war bei beiden Präparaten gleich (Tü: 4,22 g ± 5,00; Vgl: 4,21g ± 4,94). Nach Absetzen der Medikation stiegen die Werte an, manchmal mit Verzögerung. Normalwerte konnten aus folgenden Gründen nicht erreicht werden: die schnelle Magen-Darm-Passage und unterschiedliche Verweildauer der Nahrung im Magen nach B-II-OP führt zu mangelhafter Lipidspaltung wegen unzureichender Vermischung der freigesetzten Lipase mit dem Chymus. Gestörter Gallensäuremetabolismus nach Magen- und Dünndarmteilresektion führt zu verminderter Mizellbildung.

Die unverseifbaren Anteile zeigten bei Pankreasenzymgabe keine signifikante Veränderung.

Die Reduktion des Gesamtlipidgehaltes (27,08 g ± 18,02) war durch Tü-Tabletten signifikant stärker (17,11 g ± 13,75, $p < 0,05$) als durch Vgl-Tabletten (19,66 g ± 14,69). Bei 50 % der Patienten mit >30 g/die Stuhlfettgehalt wurde durch Tü-Tabletten deutliche Abnahme erzielt, 1 mal Normalisierung, durch Vgl-Tabletten in 4 Fällen Abnahme, 1 mal Zunahme. Leicht erhöhter Fettgehalt <16 g/die bei den übrigen Patienten wurde durch beide Präparate 3 mal in den Normalbereich gesenkt, stieg durch Vgl-Tabletten bei 2 Patienten an.

Die Fettverwertung war bei 60 % der Patienten besser bei den Tü-Tabletten, bei 10 % besser bei den magensaftresistenten Vgl-Tabletten, bei 30 % bestand kein Unterschied. Der Anstieg des Resorptionskoeffizienten war unter Tü-Medikation signifikant ($p < 0,02$).

Das Stuhlgewicht (393,02 g $\pm$ 233,27) wurde durch Tü-Tabletten signifikant gesenkt (360,85 g $\pm$ 221,37, $p < 0,05$), durch Vgl-Tabletten nicht verändert (393,39 g $\pm$ 189,75). Normale Stuhlgewichte, 200 - 300 g/Tag, können selten erreicht werden wegen des "bacterial overgrowth". Die bakteriellen Reaktionsprodukte verhindern eine normale Rückresorption des Wassers im Darmlumen. Der höhere FS-Gehalt in der Vgl-Periode führt zu einer stärkeren Hemmung der Wasserrückresorption und damit zu höherem Stuhlvolumen.

Das subjektive Wohlbefinden aller Patienten, z. B. mit Gewichtszunahme und Abnahme von Beschwerden, wurde durch beide Präparate verbessert. Bei Patienten mit niedrigen Fettleerwerten lag der Therapieerfolg allein in der Verbesserung des Allgemeinzustandes.

Die Ergebnisse lassen keinen signifikanten Wirksamkeitsunterschied zwischen beiden Präparationen erkennen, obwohl der in-vitro-Test (45 Min. pH 3, dann Wechsel auf pH 6) nur minimale Lipaseaktivität der magen-

löslichen Tü-Tablette im Vergleich mit der e-c-Vgl-Tablette zeigte.

Der Lipaseaktivitätsverlust der Tabletten betrug in 25 Monaten 33 (Tü) bzw. 35 (Vgl) % durch Lagern bei 4 Grad C. Ohne laufende Enzymwertkontrolle während Therapiestudien bleibt die tatsächliche Enzymabgabe einer Tablette unbekannt.

Schlußfolgerungen:

1. Pankreatintabletten müssen im Kühlschrank lagern und ein Verfalldatum tragen.

2. Eine Ubertragung von in-vitro-Ergebnissen auf in-vivo-Wirksamkeit ist nicht möglich.

3. Vergleichende Therapiestudien ohne laufende Enzymwertkontrolle sind von geringer Aussagekraft.

4. Pankreatintabletten müssen nicht generell magensaftresistent sein, aber schnell zerfallen.

5. Therapeutische Wirksamkeit hängt auch vom Krankheitsverlauf und individuellen Faktoren ab, nicht allein von der pharmazeutischen Qualität.

6. Besserung des Wohlbefindes ist ein wichtigerer Therapieerfolg als Stuhlfettreduktion.

* Da eine Halbierung der Pankreatintabletten wegen des unangenehmen Geruchs und Geschmacks nicht möglich ist, hatte die Dosisermittlung für die Patienten innerhalb von 2 Jahren geringe Dosierungsunterschiede zwischen beiden Präparaten zur Folge.

Anlage 1

Protokoll zur klinischen Untersuchung einer neuen galenischen Zubereitung von Pankreasenzymen

Ziel: Untersuchung der Wirksamkeit auf die Fettresorption bei Patienten mit exokriner Pankreasinsuffizienz.

Pat.: Nachgewiesene exokrine Pankreasinsuffizienz mit einer Stuhlfettausscheidung von >7 g/24 h

Basisdokumentation ambulant

- Übliche klinische Untersuchung
- Übliche Labordiagnostik
- Magensaftanalyse
- Gastroskopie mit Biopsien aus Duodenum, Antrum und Corpus
- ERCP*
- Computertomographie
- Sekretin - Takus - Test mit Bestimmung der Serumenzyme

* Endoskopische retrograde Cholangio-Pankreatikographie

Untersuchungen (stationär)

Vorperiode: Tage 1 - 3

Diät 30 kcal = 125,52 kJ/kg KG Sollgewicht/die

Fettanteil 1,5 g/kg KG Sollgewicht/die

keine Medikamente

Untersuchungen:

1. Stuhlgewicht
2. Stuhlfett

---

3. Tägliche Kontrolle der Beschwerden nach Punkten 0 - 4

Appetit gut = 0 - ganz schlecht = 4

Schmerzen 0 = keine
1 = leichte
2 = gelegentlich orale Spasmolytika nötig
3 = regelmäßig orale Spasmolytika /± Analgetika
4 = parenteral Spasmolytika /± Analgetika

Blähungen 0 = keine
1 = aufgetriebener Bauch und Völlegefühl
2 = vermehrter Windabgang und Geräusche

3 = Schmerzen, die sich nach Windabgang bessern

Übelkeit 0 = keine
1 = gelegentlich postprandial
2 = andauernd
3 = mit Erbrechen

4. Körpergewicht

Medikationsperiode:

Tage 4 - 6

4 Prüftabletten "Tü" zu jeder Mahlzeit mit dem Essen (3 x 4)
3 Mahlzeiten pro Tag
Diät wie Tage 1 - 3
Untersuchungen (1 - 4) (wie Tage 1 - 3)

Tage 7 - 9

Keine Medikamente
3 Mahlzeiten pro Tag

Diät unverändert

Untersuchungen (1 - 4) wie Tage 1 - 3

Tage 10 - 12

2 Vergleichstabletten (Vgl) zu jeder Mahlzeit mit dem Essen (3 x 2)

3 Mahlzeiten pro Tag

Diät unverändert

Untersuchungen (1 - 4) wie Tage 1 - 3

SCHMERZEN													
0 keine													
1 leichte													
2 gelegentlich orale Spasmolytika nötig													
3 regelmäßig orale Spasmolytika/± Analgetika													
4 parenteral Spasmolytika/± Analgetika													
BLÄHUNGEN													
0 keine													
1 aufgetriebener Bauch und Völlegefühl													
2 vermehrter Windabgang und Geräusche													
3 Schmerzen, die sich nach Windabgängen bessern													
ÜBELKEIT													
0 keine													
1 gelegentlich postprandial													
2 andauernd													

APPETIT													
0 gut													
1 mittelmäßig													
2 wenig													
3 schlecht													
4 sehr schlecht													

Anlage 3

Protokoll zur klinischen Untersuchung einer neuen galenischen Zubereitung von Pankreasenzymen

Ziel: Untersuchung der Wirksamkeit auf die Fettresorption bei Patienten mit exokriner Pankreasinsuffizienz.

Pat.: Nachgewiesene exokrine Pankreasinsuffizienz mit einer Stuhlfettausscheidung von >7 g/24 h

Basisdokumentation ambulant

- Übliche klinische Untersuchung
- Übliche Labordiagnostik
- Magensaftanalyse
- Gastroskopie mit Biopsien aus Duodenum, Antrum und Corpus
- ERCP*
- Computertomographie
- Sekretin - Takus - Test mit Bestimmung der Serumenzyme

* Endoskopische retrograde Cholangio-Pankreatikographie

Untersuchungen (stationär)

Vorperiode: Tage 1 - 3

Diät 30 kcal = 125,52 kJ/kg KG Sollgewicht/die

Fettanteil 1,5 g/kg KG Sollgewicht/die

keine Medikamente

Untersuchungen:

1. Stuhlgewicht
2. Stuhlfett

---

3. Tägliche Kontrolle der Beschwerden nach Punkten 0 - 4

Appetit gut = 0 - ganz schlecht = 4

Schmerzen 0 = keine
1 = leichte
2 = gelegentlich orale Spasmolytike nötig
3 = regelmäßig orale Spasmolytike /± Analgetika
4 = parenteral Spasmolytika /± Analgetika

Blähungen 0 = keine
1 = aufgetriebener Bauch und Völlegefühl
2 = vermehrter Windabgang und Geräusche

3 = Schmerzen, die sich nach Windabgang bessern

Ubelkeit 0 = keine
1 = gelegentlich postprandial
2 = andauernd
3 = mit Erbrechen

4. Körpergewicht

Medikationsperiode:

Tage 4 - 6

6 Prüftabletten "Tü" zu jeder Mahlzeit mit dem Essen (3 x 6)
3 Mahlzeiten
Diät wie Tage 1 - 3
Untersuchungen (1 - 4) wie Tage 1 - 3

Tage 7 - 11

3 Vergleichstabletten "Vgl" zu jeder Mahlzeit mit dem Essen (3 x 3)

3 Mahlzeiten

Diät unverändert

Untersuchungen (1 - 4) wie Tage 1 - 3

Nachperiode: Tage 12 - 13

Keine Medikamente

3 Mahlzeiten

Diät unverändert

Untersuchungen (1 - 4) wie Tage 1 - 3

Anlage 4

Protokoll zur klinischen Untersuchung einer neuen galenischen Zubereitung von Pankreasenzymen

Ziel: Untersuchung der Wirksamkeit auf die Fettresorption bei Patienten mit exokriner Pankreasinsuffizienz.

Pat.: Nachgewiesene exokrine Pankreasinsuffizienz mit einer Stuhlfettausscheidung von >7 g/24 h

Basisdokumentation ambulant

- Übliche klinische Untersuchung
- Übliche Labordiagnostik
- Magensaftanalyse
- Gastroskopie mit Biopsien aus Duodenum, Antrum und Corpus
- ERCP*
- Computertomographie
- Sekretin - Takus - Test mit Bestimmung der Serumenzyme

* Endoskopische retrograde Cholangio-Pankreatikographie

Untersuchungen (stationär)

Vorperiode: Tage 1 - 3

Diät 30 kcal = 125,52 kJ/kg KG Sollgewicht/die

Fettanteil 1,5 g/kg KG Sollgewicht/die

keine Medikamente

Untersuchungen:

1. Stuhlgewicht
2. Stuhlfett

---

3. Tägliche Kontrolle der Beschwerden nach Punkten 0 - 4

Appetit gut = 0 - ganz schlecht = 4

Schmerzen 0 = keine
1 = leichte
2 = gelegentlich orale Spasmolytike nötig
3 = regelmäßig orale Spasmolytike /± Analgetika
4 = parenteral Spasmolytike /± Analgetika

Blähungen 0 = keine
1 = aufgetriebener Bauch und Völlegefühl
2 = vermehrter Windabgang und Geräusche

3 = Schmerzen, die sich nach Windabgang bessern

Übelkeit 0 = keine
1 = gelegentlich postprandial
2 = andauernd
3 = mit Erbrechen

4. Körpergewicht

Medikationsperiode:

Tage 4 - 6

3 Vergleichstabletten "Vgl" zu jeder Mahlzeit mit dem Essen (3 x 3)
3 Mahlzeiten
Diät wie Tage 1 - 3
Untersuchungen (1 - 4) wie Tage 1 - 3

Tage 7 - 11

6 Prüftabletten "Tü" zu jeder Mahlzeit mit dem Essen (3 x 6)

3 Mahlzeiten

Diät unverändert

Untersuchungen (1 - 4) wie Tage 1 - 3

Nachperiode: Tage 12 - 13

Keine Medikamente

3 Mahlzeiten

Diät unverändert

Untersuchungen (1 - 4) wie Tage 1 - 3

VII. Literaturverzeichnis

(1) Thews, G. et al., "Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen", Wiss. Verlags GmbH, Stuttgart, 1980, S. 330

(2) Rapoport, S.M., "Medizinische Biochemie", 4. Auflage, VEB, Verlag Volk und Gesundheit, Berlin, 1966, S. 650

(3) Poley, J.R., in "Lipid Absorption, Biochemical and Clinical Aspects", Proceedings of an Intern. Conference held in Titisee 1975, Rommel, K., Goebell, H., MTP, Lancaster, England, S. 151

(4) Grittith, G.H. et al., Gastroenterology 54, 1 (1968)

(5) Richterich, R., in "Pathogenese, Diagnostik, Klinik und Therapie der Erkrankungen des exokrinen Pankreas", Heinkel, H., Schön, H., Schattauer Verlag, Stuttgart, 1964, S. 64

(6) Giullan, B.A. et al., Ann. Surg. 165, 564 (1967)

(7) Ruyssen, R., Lauwers, A., "Pharmaceutical Enzymes", E. Story-Scientia, Gent, Belgium, 1978, S. 57

(8) Beck, K., in (5), S. 373

(9) Zeller, W., in "Fettstoffwechsel 1; Fettverdauung und Fettresorption", Europ. Symposium der Universität Erlangen-Nürnberg, 25./26.3.1966, Pallas Verlag, Lochham bei München, S. 44

(10) Götze, H., Monatsschr. Kinderheilkd. 128, 751 (1980)

(11) Wormsley, K.G., in "Handbuch der inneren Medizin", Schwiegk, H., 3. Band, Teil 6 "Pankreas", Forell, M.M., Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1976, S. 195

(12) Erb, W., Fortschr. Med. 12, 623 (1975)

(13) DiMagno, E.P. et al., N. Engl. J. Med. 288, 813 (1973)

(14) Kalser, M.H. et al., N. Engl. J. Med. 279, 570 (1968)

(15) Dölle, W., Schriftenreihe der Bundesärztekammer 7, 27 (1977)

(16) Saunders, J.H.B., Wormsley, K.G., Gut 16, 157 (1975)

(17) "Rote Liste 1984", Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V., Frankfurt, Editio Cantor, Aulendorf/Württ.

(18) Möller, H., Pharm. Ztg. 45, 2279 (1979)

(19) DiMagno, E.P., Malagelada, J.R., N. Engl. J. Med. 296, 1318 (1977)

(20) Drube, H.Ch., Z. Gastroenterol. 1, 358 (1963)

(21) DiMagno, E.P., Mayo Clin. Proc. 54, 435 (1979)

(22) Cordes, G., Pharm. Ind. 31, 328 (1969)

(23) Scholz, H., Pharm. Ztg. 41, 2045 (1979)

(24) Ihse, J. et al., Scand. J. Gastroenterol. 15, 137 (1980)

(25) Graham, D.Y., N. Engl. J. Med. 296, 1314 (1977)

(26) Regan, P.T. et al., Gut 20, 249 (1979)

(27) Heizer, W.D. et al., Bull. Johns Hopkins Hosp. 116, 261 (1965)

(28) Grözinger, K.H. et al., Med. Klin. 67, 458 (1972)

(29) Ehrhardt, L., Acta Pharm. Technol. 1, 125 (1976)

(30) Mülhens, K.J., Med. Klin. 66, 1123 (1971)

(31) Alvarez, W.C., Gastroenterology 9, 219 (1947)

(32) Cordes, G., Ebbinghaus, U., Therapiewoche 23, 3120 (1973)

(33) Neubauer, H.P. et al., Arzneim. Forsch. 29, 1733 (1979)

(34) Regan, P.T. et al., N. Engl. J. Med. 297, 854 (1977)

(35) Gow, R. et al., Lancet 1981, (2), 1071

(36) Graham, D.Y., Dig. Dis. Sci. 27, 485 (1982)

(37) Graham, D.Y., Gastroenterology 74, 1125 (1978)

(38) Drenick, E.J., Gastroenterology 41, 242 (1961)

(39) DiMagno, E.P., Dig. Dis. Sci. 27, 481 (1982)

(40) Graham, D.Y., Dig. Dis. Sci. 24, 906 (1979)

(41) Mitchell, E.A. et al., Aust. Paediatr. J. 18, 114 (1982)

(42) Kasper, H., Digestion 3, 321 (1970)

(43) Elmadfa, J. el al., Ernähr. Umsch. 30, 67 (1983)

(44) Sleisenger, M.H., in "Cecil Textbook of Medicine", 15th ed., Beeson, P.B. et al., W.B. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, 1979, S. 1523

(45) Böhmer, R., Med. Welt 45, 1821 (1977)

(46) Krone, C.L. et al., Medicine 47, 89 (1968)

(47) Borgström, B., in (5), S. 93

(48) Brand, G., Ernähr. Umsch. 30, 76 (1983)

(49) Clodi, P.H., Arznein. Forsch. 25, 476 (1975)

(50) Hashim, S.A., J. Clin. Invest. 43, 1238 (1965)

(51) Frazer, A.C., Br. Med. J. 2, 805 (1955)

(52) Erb, W., Böhle, E., Z. Klin. Chem. Klin. Biochem. 6, 379 (1968)

(53) Wollaeger, E.E. et al., Gastroenterology 9, 272 (1947)

(54) Basseckert, H., Dtsch. Z. Verdau. Stoffwechselkr. 43, 27 (1983)

(55) Demling, L., Fortschr. Med. 19, 809 (1967)

(56) Sleisenger, M.H., in "International Textbook of Medicine", Samiy, A.H. et al., Vol. I "Pathophysiology", Smith, L.H., Thier, S.O., W.B. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, 1981, S. 1535

(57) Schmidt-Wilcke, H.A., Ernähr. Umsch. 6, 192 (1978)

(58) Neale, G. et al., Am. J. Clin. Nutr. 25, 1409 (1972)

(59) Floch, M.H. et al., Am. J. Clin. Nutr. 23, 1425 (1970)

(60) Floch, M.H., et al., Am. J. Clin. Nutr. 25, 1418 (1972)

(61) Frahm, H., Ernährungsforschung 10, 179 (1965)

(62) Beeken, W.L., Kanich, R.E., Gastroenterology 65, 390 (1973)

(63) Sleisenger, M.H., in (56), S. 1565

(64) Frazer, A.C., in (5), S. 129

(65) Epstein, M., Pusch, A.L., Clin. Chem 29, 211 (1983)

(66) Hoet, P.P. et al., in "Biochemical Problems of Lipids", Frazer, A.C., Elsevier Publishing Company, Amsterdam, London, New York, 1963, S. 73

(67) Creutzfeld, W. et al., Ergeb. Inn. Med. Kinderheilkd. 16, 79 (1961)

(68) James, A.T. et al., Biochem. J. 78, 333 (1961)

(69) Binder, H.J., Gastroenterology 65, 847 (1973)

(70) Ammon, H.V., Philips, S.F., Gastroenterology 65, 744 (1973)

(71) Tiruppathi, C. et al., Gut 24, 300 (1983)

(72) Erb, W., in "Methodische Fortschritte im medizinischen Labor", Band II "Malabsorption, Maldigestion", Englhard, A., Lommel, H., Verlag Chemie GmbH, Weinheim, 1974, S. 166

(73) Wybenga, D.R., Inkpen, J.A., in "Clinical Chemistry", Henry, R.J. et al., Sec. Ed., Harper & Row, New York, Evanston, San Francisco, London, 1974, S. 1475

(74) Pimparkar, B.D. et al., Am. J. Med. 30, 910 (1961)

(75) Erb, W., Böhle, E., Z. Gastroenterol. 6, 241 (1968)

(76) Bassett, S.H. et al., J. Clin. Invest. 18, 101 (1939)

(77) Böhle, E., Starcke, E., in (9), S. 52

(78) Gompertz, S.M., Sammons, H.G., Biochem. J. 80, 30 (1961)

(79) Niederau, C. et al., Z. Allgemeinmed. 56, 1238 (1980)

(80) Lankisch, P.G., Laboratoriumsblätter (Behring-Werke, Marburg) 31, 1 (1981)

(81) Hotz, J., Krankenhausarzt 54, 941 (1981)

(82) Dürr, H.K., Krankenhausarzt 54, 912 (1981)

(83) Wormsley, G., in "Clinics in Gastroenterology", Vol. 1 "The exocrine Pancreas", How, H.T., W.B. Saunders Company Ltd., London, Philadelphia, Toronto, 1972, S. 27

(84) Rolny, P., Jagenburg R., Scand. J. Gastroenterol. 15, 727 (1980)

(85) Lankisch, P.G. et al., Dig. Dis. Sci. 28. 490 (1983)

(86) Rick, W., in (11), S. 444

(87) Varro, V., Orv. Hetil. 123, 515 (1982)

(88) Stad, R. et al., Extracta Gastroenterol. 10, 1 (1981)

(89) Wildgrube, H.J. et al., Z. Gastroenterol. 20, 532 (1982)

(90) Locher, M., Krankenhausarzt 54, 922 (1981)

(91) Wachek, W., Laboratoriumsblätter (Behring-Werke, Marburg) 31, 21 (1981)

(92) Malfertheiner, P. et al., Dtsch. Med. Wochenschr. 107, 849 (1982)

(93) Haverback, B.J. et al., Gastroenterology 44, 588 (1963)

(94) Ammann, R.W. et al., Klin. Wochenschr. 11, 553 (1964)

(95) Ammann, R.W., Kashiwagi, H., Helv. Med. Acta 16, 220 (1966)

(96) Ammann, R.W. et al., Digestion 21, 281 (1981)

(97) Diagnostica dialog (Boehringer, Mannheim) 1, 6 (1983)

(98) Mitchell, C.J. et al., Scand. J. Gastroenterol. 14, 183 (1978)

(99) Bühler, H., Ammann, R., Schweiz. Med. Wochenschr. 109, 597 (1979)

(100) Singer, M.V. et al., Z. Gastroenterol. 20, 590 (1982)

(101) Laggner, A. et al., Fortschr. Med. 16, 589 (1981)

(102) Meeker, H.E. et al., Am. J. Gastroenterol. 73, 227 (1980)

(103) West, D.S. et al., Br. Med. J. 282, 1501 (1981)

(104) Einarrson, K. et al., Scand. J. Gastroenterol. 18, 9 (1983)

(105) Ghoos, Y.F. et al., Digestion 22, 239 (1981)

(106) Pusch, H.J. et al., Schwerpunktmed. 4, 15 (1981)

(107) Jenns, H., Krankenhausarzt 54, 928 (1981)

(108) Aufschnaiter, M., Schwanberger K., Extracta Gastroenterol. 10, 385, (1981)

(109) Frühauf, S., Schwerpunktmed. 4, 27 (1981)

(110) Schomerus, H., Krankenhausarzt 54, 934 (1981)

(111) Figarella, S. et al., Laboratoriumsblätter (Behring-Werke, Marburg) 31, 12 (1981)

(112) Malfertheiner, P., Therapiewoche 32, 3665 (1982)

(113) Rossipal, E., Mlekusch, W., Europ. J. Pediatr. 122, 297 (1976)

(114) Masamune, O. et al., Tohoku J. Exp. Med. 122, 397 (1977)

(115) Simko, V., Am. J. Gastroenterol. 75, 204 (1981)

(116) Troll, U., Berg, G., Med. Ernähr. 9, 172 (1968)

(117) Dr. Waldherr, Erlangen, persönliche Mitteilung

(118) Sickinger, R., Inaugural-Dissertation, Freiburg, 1964

(119) Gnauck, R., Inaugural-Dissertation, Freiburg, 1962

(120) Bowers, M.A. et al., Clin. Chim. Acta 9, 344 (1964)

(121) Rossipal, E. et al., Klin. Pädiatr. 184, 385 (1972)

(122) Friedner, S., Moberg. S., Clin. Chim. Acta 18, 345 (1967)

(123) Jeejeebhoy, K.N. et al., Clin Biochem. 3, 157 (1970)

(124) Hallaway, B.E., Sandberg, R., Clin. Chem. 16, 408 (1970)

(125) Kien, C.L. et al., Clin. Chim. Acta 113, 339 (1981)

(126) Ralph, D.E., Wendell, T.C., in "Fundamentals of Clinical Chemistry", Tietz, N.W. et al., W.B. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, 1976, S. 524

(127) Bragdon, J.H., J. Biol. Chem. 190, 513 (1971)

(128) Massion, C.G., Seligson, D., Am. J. Clin. Pathol. 48, 301 (1967)

(129) Mlekusch, W. et al., Z. Med. Lab. Diagn. 19, 164 (1968)

(130) Massion, C.G., McNeely, M.D., Clin. Chem. 19, 499 (1973)

(131) Fales, F.W., Clin. Chem. 17, 1103 (1971)

(132) Tomaszewski, L., Clin. Chim. Acta 61, 113 (1975)

(133) Thompson, J.B. et al., J. Lab. Clin. Med. 73, 512 (1969)

(134) Erb, W., Therapiewoche 31, 2609 (1981)

(135) Beerthuis, R.K., Recourt, J.H., Nature 186, 372 (1960)

(136) Aylward, F., Wills, P., Nature 191, 1397 (1961)

(137) Rosenfeld, R.S., Arch. Biochem. Biophys. 108, 384 (1964)

(138) Miettinen, T.A. et al., J. Lipid Res. 6, 411 (1965)

(139) Eneroth, P. et al., J. Lipid Res. 5, 245 (1964)

(140) Holt, L.E. et al., Am. J. Dis. Child. 17, 38 (1918)

(141) Fowweather, F.S., Anderson, W.N., Biochem. J. 40, 350 (1946)

(142) van de Kamer, J.H. et al., J. Biol. Chem. 177, 347 (1949)

(143) van de Kamer, J.H., Stand. Methods Clin. Chem. 2, 34 (1958)

(144) Liebermann, L., Szelekly, S., Pflügers Arch. Gesamte Physiol. Menschen Tiere 72, 360 (1898)

(145) Saxon, G., J. Biol. Chem. 17, 99 (1914)

(146) Saunders, D.R., Gastroenterology 52, 135 (1967)

(147) Sickinger, K., Hannemann, H., Klin. Wochenschr. 18, 1005 (1968)

(148) Braddock, L.J. et al., Gastroenterology 55, 165 (1968)

(149) van de Kamer, J.H., Scand. J. Clin. Lab. Invest. 5, 30 (1953)

(150) Leyland, F.C. et al., Arch. Dis. Child. 44, 170 (1969)

(151) Cohen, M. et al., J. Lipid Res. 10, 614 (1969)

(152) Esteves, W. et al., Clin. Chem. 28, 603 (1982)

(153) Bandi, Z.L., Kenny, M., Clin. Chem. 28, 1211 (1982)

(154) Jover, A., Gordon, R.S., J. Lab. Clin. Med. 59, 878 (1962)

(155) Goiffon, R., "Manuel de Coprologie Clinique", 5ieme ed., Masson et Cie, Librairies de l'Academie de Medicine, Paris, 1949, S. 96

(156) Varley, H., "Practical Clinical Biochemistry", 4. Ed., Heinemann, W., Medical Books Ltd., London and Interscience Books Inc., New York, 1967, S. 417

(157) Müller-Wieland, K.S., in "Die Behandlung der kranken Bauchspeicheldrüse", II. Hamburger Med. Symposium, 10./11.12.1976, Bartelheimer, H. et al., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1978, S. 86

(158) Worning, H., Scand. J. Gastroenterol. 15, 529 (1980)

(159) Wormsley, K.G. et al., Lancet 1967, (1), 657

(160) Mac Laren, J.G. et al., Surgery 59, 676 (1966)

(161) Gupta, S., Rao, T.R.G., Digestion 12, 189 (1975)

(162) Saunders, J.H.B. et al., Br. Med. J. 1, 418 (1977)

(163) Müller-Wieland, K.S., Dtsch. Med. J. 18, 620 (1964)

(164) Veeger, W. et al., N. Engl. J. Med. 267, 1341 (1962)

(165) Durie, P.R., Gut 21, 778 (1980)

(166) Regan, P.T. et al., Mayo Clin. Proc. 53, 79 (1978)

(167) Goebell, H., Bock, Ch., Med. Welt 15, 877 (1969)

(168) Graham, D.Y., Sackman, J.W., Gastroenterology 83, 638 (1982)

(169) Boyle, B.J. et al., Gastroenterology 78, 950 (1980)

(170) Regan, P.T. et al., Gastroenterology 77, 285 (1979)

(171) De Biéville, F. et al., Acta Paediatr. Scand. 70, 33 (1981)

(172) Meyer, J.H., N. Engl. J. Med. 296, 1347 (1977)

(173) Dutta, S.K. et al., Gastroenterology 84, 476 (1983)

(174) Chey, W.Y. et al., Arch. Intern. Med. 122, 399 (1968)

(175) Kravetz, R.E. et al., Ann. Intern. Med. 63, 776 (1965)

(176) Valerio, D. et al., J. Parent. Ent. tr. 5, 110 (1981)

(177) Wunderer, A., Med. Welt 24, 53 (1973)

(178) Taylor, R.H. et al., Br. Med. J. 285, 1392 (1982)

(179) Wanitschke, R. et al., Dtsch. Med. Wochenschr. 98, 1212 (1973)

(180) Schön, H. et al., Dtsch. Med. Wochenschr. 87, 304 (1962)

(181) Mischler, E.H. et al., Am. J. Dis. Child. 136, 1080 (1982)

(182) Creutzfeldt, W. et al., Dtsch. Med. Wochenschr. 12, 541 (1959)

(183) Tolckmitt, W. et al., Klin. Pädiatr. 193, 365 (1981)

(184) Beck, K., Z. Gastroenterol., Sonderheft, XIII, 171 (1975)

(185) Stapleton, F.B. et al., N. Engl. J. Med. 295, 246 (1976)

(186) Sack, J. et al., Isr. J. Med. Sci. 16, 417 (1980)

(187) Graf, E. et al., Pharm. Ind. 45, 1165 (1983)

(188) Berndt, W., in (157), S. 79

(189) Kugener, H. et al., Z. Gastroenterol. 6, 430 (1968)

(190) Osterwald, H., Dtsch. Apoth. Ztg. 117, 1790 (1977)

(191) Müller-Wieland, K. et al., Dtsch. Med. Wochenschr. 94, 1870 (1969)

(192) Clain, J.E. et al., S. Afr. Med. J. 53, 582 (1978)

(193) Pairent, F.W., Howard, J.M., Arch. Surg. 110, 739 (1973)

(194) Drummond, S. et al., Scott. Med. J. 2, 221 (1977)

(195) Ehrhardt, L. et al., Dtsch. Apoth. Ztg. 112, 2005 (1972)

(196) Ewers, H.R., Münch. Med. Wochenschr. 51/52, 1715 (1978)

(197) Berndt, W. et al., Med. Klin. 65, 2281 (1970)

(198) Leetsch, W., Pharm. Ztg. 120, 46 (1975)

(199) Lechner, H.J., Heinkel, K., Z. Gastroenterol. 7, 303 (1969)

(200) Hinz, A., Pharm. Ztg. 49, 1897 (1970)

(201) Berndt, W. et al., Z. Gastroenterol. 7, 192 (1969)

(202) Berndt, W. et al., Therapiewoche 27, 6090 (1977)

(203) Ihse, J., Lilja, P., Digestion 19, 48 (1978)

(204) Shaw, D.W. et al., N. Z. Med. J. 95, 424 (1982)

(205) Lauwers, A., Acta Pharm. Technol. 1, 141 (1976)

(206) Hennrich, N., Pharm. Ind. 31, 228 (1969)

(207) Deutsches Arzneibuch, 7. Ausgabe 1968, Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart, Govi-Verlag GmbH, Frankfurt, S. 183

(208) USP XX, United States Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, Md. 20852, 1980, S. 580

(209) British Pharmacopeia 1980, Vol. II. London Her Majesty's Office 1980, S. 324, 799, Appendix XIVE, S. A 149

(210) Stock, K.P. et al., Krankenhauspharmazie 4, 235 (1983)

(211) Lipson, A., Meikle, H., Arch. Dis. Child. 52, 569 (1977)

(212) Graf, E. et al., Pharm. Acta Helv., im Druck

(213) Graf, E. et al., Pharm. Ind. 44, 1177 (1982)

(214) Bramstedt, F., Kröger, G., Medizinische 36, 1216 (1954)

(215) Möller, H., Pharm. Ztg. 125, 2254 (1980)

(216) Graf, E. et al., Pharm. Ind. 45, 81 (1983)

(217) Graf, E. et al., Pharm. Ind. 45, 295 (1983)

(218) Berndt, W. et al., Der praktische Arzt 3, 300 (1972)

(219) Lang, H., Med. Klin. 66, 1391 (1971)

(220) Hinz, A., Med. Welt 24, 1626 (1973)

(221) Seidel, J., Höger, Th., Therapiewoche 29, 5908 (1979)

(222) Graf, E., Sakr, A., Pharm. Ind. 41, 86 (1979)

(223) Graf, E. et al., Pharm. Ind. 42, 1031 (1980)

(224) Graf, E. et al., Pharm. Ind. 43, 282 (1981)

(225) Graf, E. et al., Pharm. Ind. 45, 535 (1983)

(226) Grossehelleforth, A., Inaugural-Dissertation, Freiburg, 1971

(227) Warwick, W. et al., Clin. Ther. 5, 15 (1982)

(228) Tillander, H., Münch. Med. Wochenschr. 9, 388 (1970)

(229) Erb, W., Siede, W., Z. Gastroenterol. 13, 35 (1975)

(230) Balakrishman, V. et al., J. Assoc. Physicians India 29, 207 (1981)

(231) Kasper, H., Sonderdruck der Kali-Chemie GmbH (1971)

(232) Sailer, D. et al., Med. Welt 28, 497 (1977)

(233) Marks, J.N. et al., Gut 4, 217 (1963)

(234) Liebhart, M., Therapiewoche 26, 5734 (1976)

(235) Schroeder, W., Therapiewoche 30, 4945 (1980)

(236) Merk, D.P., Trünzler, G., Therapiewoche 28, 6541 (1978)

(237) Isaksson, G., Ihse, J., Dig. Dis. Sci. 28, 97 (1983)

(238) Dr. Büchler, Uniklinik Ulm, persönliche Mitteilung

(239) Wybenga, D.R., Inkpen, J.A., in (73), S.1481

(240) Newell, J.E., Am. J. Clin. Pathol. 34, 189 (1960)

(241) Ghoos, Y., Vantrappen, G., Lancet 1977, (1), 884

(242) Pryke, E.S., Whyte, H.M., Gut 11, 966 (1970)

(243) Hoffman, N.E. et al., Lancet 1973, (1), 1422

(244) Weibull, W., J. Appl. Mech. 18, 293 (1951)

(245) Dr. Peschke, Dr. Freytag, "Bericht über die Enzymfreigabe aus Pankreatin Tabletten 700 mg", Kali-Chemie Pharma, Hannover, 28.7.1981

(246) "Empfehlungen für die Nährstoffzufuhr", Gesellschaft für Ernährung, 3. Auflage, Umschau Verlag, Frankfurt, 1975, S. 7

(247) "Documenta Geigy, Wissenschaftliche Tabellen", J.R. Geigy AG Pharma, Basel, Red. Diem, K., Leutner, C., 1968, S. 275

(248) Fischer, B. et al., Fortschr. Med. 100, 973 (1982)

(249) Weber, E., Gundert-Remy, U., Dtsch. Arzteblatt 32, 25 (1982)

(250) Noack, E., Dtsch. Apoth. Ztg. 123, 1871 (1983)

(251) in (247), S. 32

(252) Abrams, C.K. et al., Gastroenterology 86, 1012 (1984)

(253) Long, W.B., Weiss, J.B., Gastroenterology 67, 920 (1974)

(254) Borgström, A. et al., J. Clin. Invest. 36, 1521 (1957)

VIII. Verwendete Abkürzungen

AVK	Arterielle Verschlußkrankheiten
AZ	Allgemeinzustand
B-II-OP	Billroth-II-Operation
BZ	Blutzucker
CCK	Cholezystokinin
CCK-PZ	Cholezystokinin-Pankreozymin
CCP	Chronisch calcifizierende Pankreatitis
CF	"cystic fibrosis" (=Mukoviszidose)
CMC	"critical micellar concentration"
CP	Chronische Pankreatitis
CT	Computer-Tomogramm
DP	Digestive Potenz
e-c	"enteric coated"
ERCP	Endoskopische retrograde Cholangio-Pankreaticographie
FCT	Fäkaler Chymotrypsin-Test
FDL	Fluoreszeindilaurat
FIP	"Fédération Internationale Pharmaceutique"
FS	Fettsäuren
KCP	Kali-Chemie-Pharma
KG	Körpergewicht
LKFS	Langkettige Fettsäuren
MDP	Magen-Darm-Passage
MG	Molekulargewicht

MG	Monoglyceride
MKFS	Mittelkettige Fettsäuren
MKT (=MCT)	Mittelkettige Triglyceride
OP	Operation
PI	Pankreasinsuffizienz
PLT	Pankreolauryltest
SP-Test	Sekretin-Pankreozymin-Test
ST-Test	Sekretin-Takus-Test
TG	Triglyceride
Tü	Prüftabletten (nicht magensaftresistent überzogen)
Vgl	Vergleichstabletten (magensaftresistent)
Vpn	Versuchspersonen
Z.n.	Zustand nach

IX. Lebenslauf

Christa Gonnermann,
geb. am 24. Oktober 1944 in Wien, Österreich, als Tochter des Mathematikers Heinz Gonnermann und seiner Frau Helga, geb. Köckert.

1950 - 1963	Grundschule (München, Nürnberg, Erlangen) und Realgymnasium (Bad Kissingen, Bamberg, Nürnberg)
Juni 1963	Abitur in Nürnberg
1963 - 1964	Pharm. Praktikum in Universitätsapotheke, Erlangen, und
1964 - 1965	Hof-Apotheke, Erlangen
Sept. 1965	Pharm. Vorprüfung in Nürnberg
1965 - 1969	Pharmaziestudium in Erlangen
März 1969	Pharm. Staatsexamen in Erlangen
Mai 1970	Approbation
Mai 1969 - Okt. 1973	Tätigkeiten in öffentlichen Apotheken in Berchtesgaden und München
Nov. 1973	Eintritt in die Krankenhausapotheke in Ulm
Mai 1979 - Sept. 1983	Kommiss. Leiterin der Krankenhausapotheke (seit 1.1.1982 Universitäts-Klinikapotheke)
Seit Okt. 1983	Leiterin der Universitäts-Klinikapotheke
Dez. 1983	Ernennung zur Oberpharmazierätin
Okt. 1980 - Dez. 1984	Anfertigung der vorliegenden Arbeit neben der o. g. Berufstätigkeit

Meine akademischen Lehrer außer Herrn Prof. Dr. E. Graf waren die Herren Professoren und Dozenten:
O. Dann (Pharmazeutische Chemie),
K. Brodersen, H. Behrens, H. J. Bestmann (Chemie),
R. Fleischmann, W. Jaenicke (Physik),
W. Haupt, E. Haustein, A. Hohenester, K. Gauckler (Botanik),
C. G. Arnold, F. C. Czygan (Pharmakognosie),
M. Knorr (Hygiene),
C. Führer (Pharmazeutische Technologie),
W. Schneider (Pharmaziegeschichte).